

# **Mittregionales proANP**

**Klinische Charakteristik und prognostische Wertigkeit  
bei kritisch Kranken**

## **DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Frank Fuchs  
geboren am 06. September 1978 in Bad Salzungen

Gutachter:

1. Prof. Dr. K. Reinhart, Jena
2. Prof. Dr. W. Pfister, Jena
3. Prof. Dr. N. Weiler, Kiel

Tag der öffentlichen Verteidigung:

02.06.2009

Frank Fuchs

Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Friedrich Schiller Universität Jena

Direktor: Prof. Dr. med. Konrad Reinhart

Betreuer: Dr. med. Frank Bloos

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADM</b>	Adrenomedullin
<b>ACCP/ SCCM</b>	American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference
<b>ACE</b>	Angiotensin converting enzyme
<b>ANP</b>	Atriales natriuretisches Peptid
<b>APACHE</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>AS</b>	Aminosäure
<b>AT</b>	Antithrombin
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.
<b>BNP</b>	B-Typ natriuretisches Peptid
<b>Bp</b>	Basenpaar (die DNA betreffend)
<b>CARS</b>	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
<b>CDC</b>	Centers for disease control and prevention
<b>cGMP</b>	Cyclisches Guanosintriphosphat
<b>CNP</b>	C-Typ natriuretisches Peptid
<b>COPRA</b>	Computer Organized Patient Report Assistant
<b>CRP</b>	C-reaktive Proteine
<b>DNP</b>	Dendroaspis natriuretisches Peptid
<b>FiO<sub>2</sub></b>	fraction of inspired oxygen (inspiratorische O <sub>2</sub> -Konzentration)
<b>GC</b>	Guanylatcyclase
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale
<b>Gpt/l</b>	Gigapartikel pro Liter
<b>IL</b>	Interleukin
<b>ITS</b>	Intensivtherapiestation
<b>kD</b>	Kilodalton
<b>kPa</b>	Kilopascal
<b>LBP</b>	Lipopolysaccharidbindendes Protein
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide

<b>MAP</b>	Mean arterial pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>n</b>	Anzahl
<b>NEP</b>	Neutrale Endopeptidase, Neprilysin, Vasopeptidase, Enkephalinase
<b>NPR-A/ B/ C</b>	Natriuretischer Peptidrezeptor A, B, C
<b>NPS</b>	Natriuretisches Peptidsystem
<b>Nppa/ Nppb</b>	Natriuretisches Peptid-Gen Typ A/ Typ B
<b>NT-pro A-, B-, CNP</b>	N-terminales proANP/ BNP/ CNP
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>O<sub>2</sub></b>	Sauerstoff
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
<b>PDE</b>	Phosphodiesterase
<b>PG</b>	Prostaglandin
<b>PCT</b>	Prokalzitonin
<b>PDMS</b>	Patientendaten Management System
<b>pTT</b>	Partielle Thromboplastinzeit
<b>ROC</b>	Receiver operating characteristic
<b>Rh-BNP</b>	Rekombinantes humanes-BNP
<b>SD</b>	Standard deviation
<b>SIRS</b>	Systemic inflammatory response syndrome
<b>SAPS</b>	Simplified Acute Physiology Score
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor-alpha
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforming growth factor-beta
<b>VNP</b>	Vasonatrin
<b>WHO</b>	World Health Organisation

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	Sepsis.....	1
1.1.1	Historie.....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	2
1.1.3	Pathophysiologie.....	3
1.1.4	Therapie.....	5
1.2	Natriuretische Peptide.....	6
1.2.1	Atriales natriuretisches Peptid.....	7
1.2.2	Weitere natriuretische Peptide (BNP, CNP, DNP, MNP, VNP) .....	9
1.2.3	NPS bei Gesunden.....	11
1.2.4	NPS bei kardiovaskulären Erkrankungen.....	12
1.3	Biomarker zur Beurteilung kritisch Kranker .....	13
<b>2</b>	<b>ZIELE DER ARBEIT .....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODE.....</b>	<b>15</b>
3.1	Patienten der Studie.....	15
3.2	Datenerhebung .....	15
3.2.1	Sepsisdefinition .....	17
3.2.2	SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) .....	19
3.2.3	APACHE II-Score (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation) .....	20
3.2.4	SAPS II-Score (Simplified Acute Physiology-Score) .....	20
3.3	Datenauswertung.....	21
3.3.1	Bestimmung des mittregionalen proANP (Seristra <sup>®</sup> ) .....	21
3.3.2	Einteilung der Studienpatienten .....	22
3.3.3	Statistik.....	23

## **4 ERGEBNISSE..... 25**

4.1	Allgemeine demographische Betrachtungen .....	25
4.1.1	ACCP/ SCCM-Kategorien am ersten Studientag .....	27
4.1.2	Outcome und Entlassungsart von der Intensivstation .....	27
4.1.3	Verteilung von APACHE II- und SAPS II-Score .....	31
4.2	MR-proANP unter demographischen Gesichtspunkten .....	33
4.2.1	Alter und Geschlecht .....	33
4.2.2	Körpergröße, Gewicht und body mass index (BMI) .....	35
4.3	Vergleich der Patienten bezüglich ihrer Inflamationsursache .....	37
4.3.1	Mittregionales proANP in den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ .....	42
4.4	Krankheitsschwere und -Verlauf .....	44
4.4.1	Labor- und Organfunktionsparameter .....	44
4.4.2	Multiple Regression .....	45
4.4.3	Korrelationen von MR-proANP mit der Krankheitsschwere .....	46
4.5	Outcome und Prognose .....	48
4.5.1	Verteilung der Liegezeiten in Abhängigkeit von MR-proANP .....	48
4.5.2	MR-proANP und Outcome .....	48
4.5.3	Prognosekraft von MR-proANP .....	50

## **5 DISKUSSION..... 52**

5.1	Das Natriuretische Peptidsystem bei kritisch Kranken .....	52
5.2	Einfluss demographischer Faktoren .....	53
5.2.1	Sepsis unter demographischen Gesichtspunkten .....	53
5.2.2	Einfluss demographischer Faktoren auf MR-proANP .....	54
5.3	Einteilung und Schweregrad kritischer Erkrankungen .....	56
5.3.1	Die ACCP/ SCCM-Kriterien .....	56

5.3.2	Abschätzung der Krankheitsschwere .....	57
5.3.3	MR- proANP als Marker für Krankheitsschwere .....	60
5.4	Krankheitsverlauf und Prognose .....	65
5.4.1	Outcome des Studienkollektivs .....	65
5.4.2	MR-proANP als Marker für Krankheitsverlauf und Prognose .....	66
5.5	Vergleich von MR-proANP mit Prokalzitonin (PCT).....	70
5.5.1	Prokalzitonin als Sepsismarker .....	70
5.5.2	Vergleich von MR-proANP und PCT .....	71
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>75</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>91</b>
8.1	Lebenslauf .....	91
8.2	Ehrenwörtliche Erklärung .....	92
8.3	Danksagung.....	93
8.4	Datenerhebungsbogen.....	94
8.5	Scoring-Systeme.....	98
8.5.1	SOFA-Score .....	98
8.5.2	APACHE II-Score .....	99
8.5.3	New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II).....	101



## Zusammenfassung

Kritische Erkrankungen, die eine schwere systemische Inflammation bedingen, betreffen unter anderem häufig das kardiovaskuläre System. Dabei sollten bestimmte Parameter und Metabolite dieses Organsystems, wie die natriuretischen Peptide, mitreagieren und möglicherweise Aussagen über Schwere und Verlauf solcher Erkrankungen zulassen.

Bisher sind verschiedene natriuretische Peptide wie das atriale-, das B-Typ- und das C-Typ-natriuretische Peptid bekannt. Überdies gibt es ein D-Typ, ein M-Typ und ein V-Typ-natriuretisches Peptid. Die meisten Untersuchungen gibt es bisher zu den ersten drei Typen. In der Praxis hat sich bis heute das B-Typ-natriuretische Peptid am stärksten etabliert und dient vorrangig als Herzinsuffizienzmarker. Kritische Erkrankungen betreffend gibt es verhältnismäßig wenige und uneinheitliche Untersuchungen zu den natriuretischen Peptiden. So gibt es aktuell nur wenig wirklich vergleichbare Arbeiten in diese Richtung. Aufgrund der größeren Stabilität im Plasma sind mittlerweile die Vorläuferformen der natriuretischen Peptide (Prohormone) die bevorzugt betrachteten Parameter.

Die vorliegende Arbeit untersuchte speziell MR-proANP (Epitope der Aminosäuren 53-90 von proANP) in einem Kollektiv kritisch Kranker hinsichtlich der Aussagekraft über Krankheitsschwere und Prognose. Es wurden 170 Patienten auf der Intensivstation in die Studie eingeschlossen und neben den üblichen klinischen und paraklinischen Parametern wurde täglich MR-proANP im Zitratplasma bestimmt. Es ergaben sich folgende Aussagen:

Der MR-proANP-Spiegel war bei Frauen im Mittel höher als bei vergleichbaren Männern. Außerdem zeigte sich ein Anstieg des MR-proANP-Spiegels mit zunehmendem Alter.

MR-proANP war mit dem Krankheitsschweregrad korreliert und in der Lage, zwischen einer Inflammation nicht infektiologischer Ursache („SIRS“) und einer Inflammation, hervorgerufen durch eine Infektion („Sepsis“) zu unterscheiden. Der Marker konnte jedoch die einzelnen Krankheitsschweregrade einer Sepsis nicht differenzieren. MR-proANP reflektierte am ehesten Organdysfunktionen, wobei die größte Assoziation mit der Nierenfunktion bestand. Eine Infektion an sich scheint den MR-proANP-Spiegel vergleichsweise geringer zu beeinflussen.

Für MR-proANP konnte eine prognostische Wertigkeit gezeigt werden, die nur der Prognosekraft des APACHE II-Scores sowie der initialen Noradrenalin-Dosierung unterlegen war.

Der Vergleich von MR-proANP mit dem etablierten Marker PCT ergab eine ähnliche prognostische Wertigkeit am ersten Inflammationstag. MR-proANP differenzierte allgemein die Ursache einer systemischen Inflammation genauer als PCT („SIRS“ versus „Sepsis“). PCT hingegen war stärker mit der Erkrankungsschwere korreliert und konnte im Gegensatz zu MR-proANP die einzelnen ACCP/ SCCM-Schweregrade einer Sepsis („Sepsis“, „schwere Sepsis“, „septischer Schock“) differenzieren.

MR-proANP erscheint geeignet, bei der Einschätzung von kritisch kranken Patienten und deren Prognose, Entscheidungshilfe zu sein, vor allem wenn es um das Ausmaß von Organdysfunktionen und die Prognose der Patienten geht. Um den diagnostischen und prognostischen Wert von MR-proANP abschließend beurteilen zu können, wären große prospektive Untersuchungen hilfreich.

# 1 Einleitung

## 1.1 Sepsis

Die Sepsis ist eine seit Jahrhunderten gefürchtete Komplikation von Infektionskrankungen. Trotz einer vergleichbar hohen Morbidität und Mortalität wird die Sepsis gegenüber kardiologischen und onkologischen Erkrankungen in der Öffentlichkeit in viel geringerem Maße wahrgenommen. Dessen ungeachtet bedingt die Sepsis einen hohen medizinischen Aufwand, der nicht zuletzt aus finanzieller Sicht große Bedeutung für die Gesellschaft hat. Außerdem limitiert dieses Krankheitsbild viele fortschrittliche invasive Behandlungsverfahren, beispielsweise in der Transplantationsmedizin, Onkologie oder Neonatologie. Die enorme Bedeutung der Senkung von Morbidität und Mortalität der Sepsis durch Fortschritte in der Prophylaxe, Diagnose und Therapie liegt auf der Hand.

### 1.1.1 Historie

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (Schottmüller 1914). Das landläufig auch als „Blutvergiftung“ bezeichnete Krankheitsbild der Sepsis ist jedoch schon sehr viel länger bekannt. Bereits 400 v. Chr. beschrieb Hippokrates eine tödliche Erkrankung, die einige Tage nach einer Verwundung mit Fieber beginnt, das durch faulende Materie verursacht wurde (gr. σηψις = Fäulnis). Heute geht man davon aus, dass ein infektiöser Fokus - meist bakteriellen Ursprungs - seltener viral oder fungal bedingt, Ausgangsort einer systemischen Bakteriämie und Toxinämie ist (Müller-Werdan et al 2003). Anstatt einer rein infektiologisch-klinischen Beschreibung sieht man die inflammatorische Wirtsantwort als entscheidend für die Pathogenese. Somit ist der Krankheitsverlauf der Sepsis eher durch Ausmaß und Ablauf der Reaktionen des Patienten auf die auslösende Noxe bestimmt und weniger von der Art, Pathogenität und Virulenz der Erreger (Marshall & Sweeney 1990, Buchardi et al 2004). Eine an sich sinnvolle Abwehrreaktion schädigt körpereigene Zellsysteme und Organe indem sie in überschießender, generalisierter Form

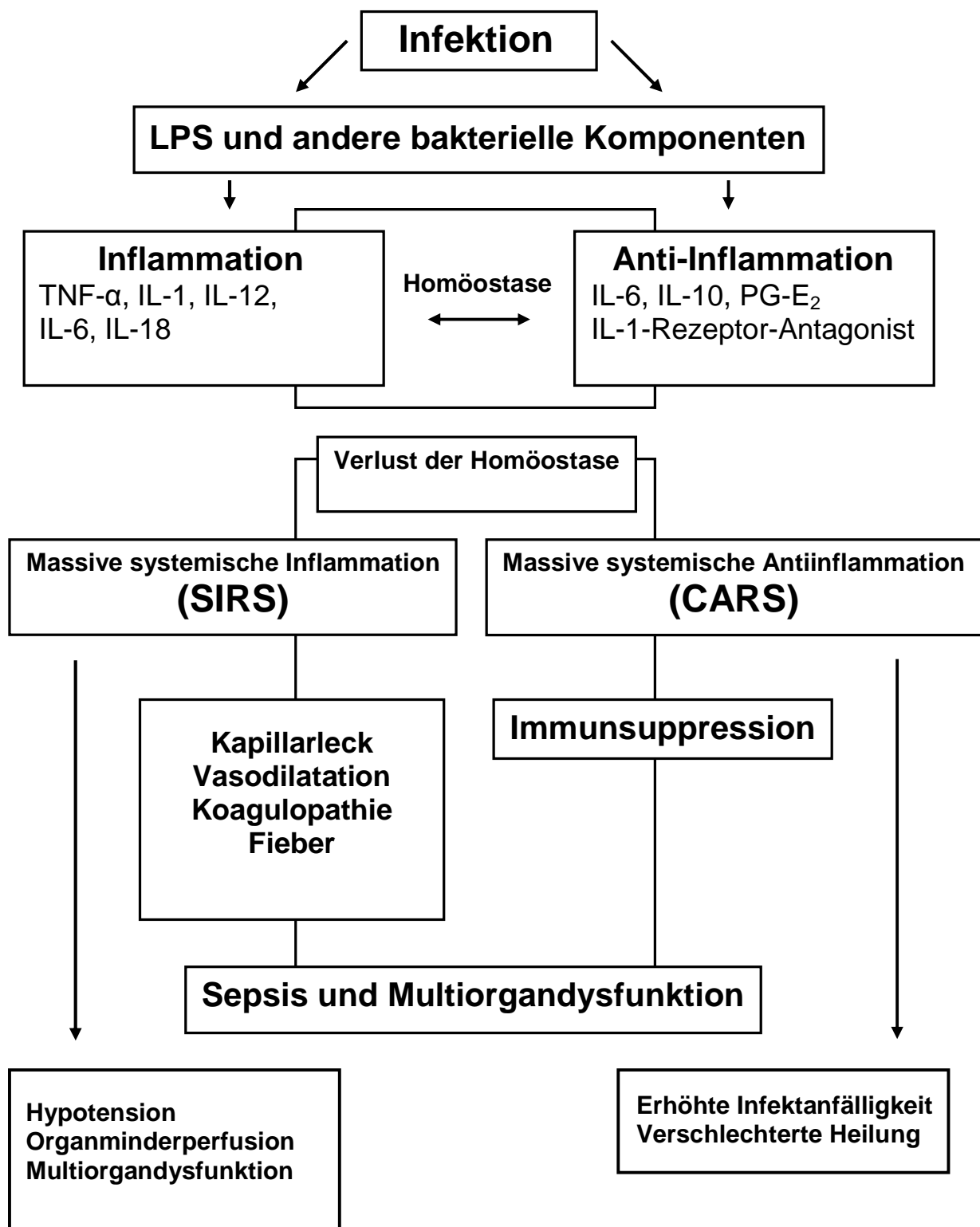
außer Kontrolle gerät (Schuster 1995, Bauer et al 2006). Leider ist es bis heute noch nicht gelungen, das komplexe Bild der Sepsis völlig zu durchschauen. Das Fehlen frühzeitig erkennbarer spezifischer Symptome, klinischer Zeichen oder paraklinischer Befunde macht schon die einheitliche Definition der Sepsis zu einem Problem. Bis Ende der achtziger Jahre existierte weder eine einheitliche Sepsisdefinition noch Einigkeit über spezifische Kriterien für sämtliche verwandte Begriffe in diesem Zusammenhang (Matot & Sprung 2001). Erst 1991 einigte sich eine amerikanische Konsensuskonferenz (Society of Critical Care Medicine/ American College of Chest Physicians) auf eine einheitliche Definition der Sepsis (Bone et al 1992), was zu deutlich mehr Klarheit und Vergleichbarkeit dieser Erkrankung führte (siehe auch Abschnitt 3.2.1).

### 1.1.2 Epidemiologie

Martin et al (2003) zeigten in den USA zwischen 1979 und 2000 eine absolute Sepsishäufigkeit von 10.319.418 Fällen mit einer jährlichen Inzidenzzunahme von 8,7 %. Zwar konnte eine fallende Mortalitätsrate gefunden werden, doch die absolute Zahl an Sepsistodesfällen stieg kontinuierlich. Einer groben Schätzung zufolge rechnet man allein in Deutschland mit 125.000 bis 300.000 Sepsisfällen im Jahr (Rychlik 2000). Eine Beobachtungsstudie des Kompetenznetzes Sepsis (SepNet 2008) schätzt etwa 154.000 Sepsiserkrankungen pro Jahr in Deutschland. Ursachen für die steigende Zahl an Sepsisfällen sind vor allem steigendes Patientenalter, Polymorbidität, Immuninkompetenz und steigender Invasivitätsgrad diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen (Engelmann 2001). Umgekehrt betrachtet, limitiert dieses Krankheitsbild aber auch die Fortschritte neuer Therapieverfahren (Buchardi et al 2004). Nicht zuletzt zeigen die enormen Kosten die Bedeutung der Sepsis für die Gesellschaft. Angus et al (2001) gehen von durchschnittlich 22.100 Dollar pro Behandlungsfall in den USA (16,7 Milliarden Dollar pro Jahr insgesamt) aus. Die Behandlungskosten einer Sepsis auf deutschen Intensivstationen werden auf bis zu 2,45 Milliarden Euro im Jahr geschätzt (Moerer et al 2002). Dabei sind die Kosten auf der ITS direkt mit der Schwere der Erkrankung des Patienten und dem Auftreten einer schweren Sepsis korreliert (Moerer et al 2007) und betragen im Durchschnitt etwa  $1.090 \pm 422$  Euro am Tag.

### 1.1.3 Pathophysiologie

Die Sepsis, eine systemische Reaktion des Organismus auf eine Infektion, wird von zahlreichen Zelltypen und Mediatoren hervorgerufen. Daraus können Komplikationen bis zum Schock mit Multiorganversagen resultieren. Auf eine initiale Immunantwort folgen sowohl makrovaskuläre (z.B. hyperdynamer Kreislauf) als auch mikrovaskuläre Veränderungen (Endothel- und Mikrozirkulationsstörungen) mit unter anderem gestörter Sauerstoffausschöpfung auf Organebene. Nicht die Art und Virulenz des pathogenen Keims sondern vielmehr die Antwort des Organismus auf die Infektion bestimmt Verlauf und Outcome der Sepsis (Sielenkämper et al 2005, Cohen 2002). Mit Erregerinvasion wird ein komplexes Entzündungssystem in Gang gesetzt. Monozyten und Endothelzellen werden aktiviert, es werden proinflammatorische Zytokine (u.a. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, IL-18) freigesetzt und das Komplementsystem aktiviert. Es folgt eine Leukozytenmigration mit Hilfe chemotaktischer Signale und exprimierter Adhäsionsmoleküle auf der Endothelzelloberfläche zum Infektionsherd hin (Aird 2003). Diese generalisierte proinflammatorische Aktivierung bedingt meist das klinische Bild des SIRS. Gleichzeitig kommt es aber auch zu einer Aktivierung antiinflammatorischer Signalwege. Der Organismus versucht, die Entzündungsreaktion einzugrenzen, was zum Teil in der Literatur auch als compensatory antiinflammatory response syndrome (CARS) bezeichnet wird. Wichtige Mediatoren des CARS sind u.a. IL-10, IL-1-Rezeptor-Antagonist und Prostaglandin-E<sub>2</sub>, die die Produktion proinflammatorischer Zytokine inhibieren. Dem Zytokin IL-6 wird zum Teil eine proinflammatorische Wirkung unterstellt, es wirkt aber auch antiinflammatorisch, indem es die Produktion antiinflammatorischer Mediatoren zu induzieren vermag (Tilg et al 1994). Leider sind SIRS und CARS nicht perfekt aufeinander abgestimmt, sodass Organe geschädigt werden und durch eine übersteigerte Entzündungsreaktion oder eine insuffiziente Inhibition Multiorganversagen und Tod folgen können (Sielenkämper et al 2005). Neben dem Entzündungssystem wird bei Sepsis auch das System der Blutgerinnung aktiviert. Dabei entsteht durch gleichzeitig gestörte Gerinnungshemmung (AT-III und Protein C vermindert, Fibrinolyse beeinträchtigt) ein prokoagulatorischer Zustand. Im Verlauf der Sepsis trägt ein „cross talk“ zwischen Inflammation und Gerinnungssystem zur Perpetuierung des Krankheitsgeschehens bei (Aird 2003, Sielenkämper et al 2005).



**Abbildung 1:** Schema Sepsisverlauf, modifiziert nach Bone et al 1997.

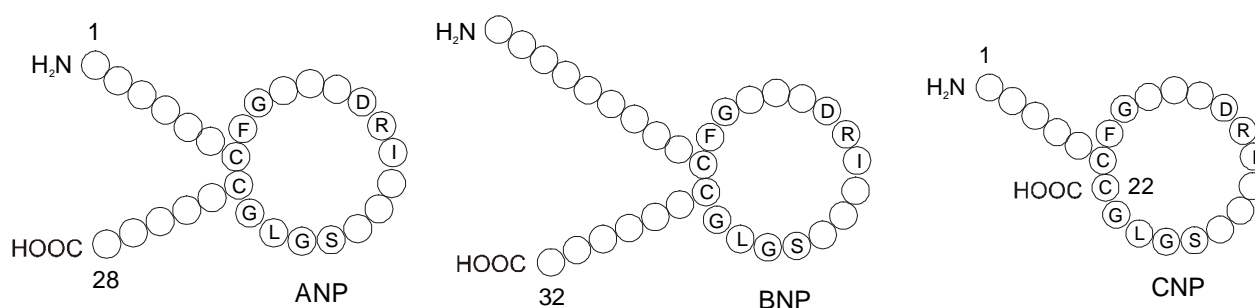
Es entstehen Mikrozirkulationsstörungen durch Verminderung perfundierter Kapillaren, wodurch sich der Organismus immer schlechter dem gesteigerten Metabolismus bei Sepsis anpassen kann. Überdies ist die Reagibilität der Arteriolen gegenüber Katecholaminen und Vasodilatoren vermindert. Somit ist auch die Verteilung von Blutfluss und Sauerstoff beeinträchtigt - eine mögliche Ursache für die Sauerstoff-extraktionsstörung bei Sepsis (Vallet 2002, Sielenkämper et al 2005). Die Folge sind Organdysfunktionen und -schäden, die die Situation des Organismus weiter verschlechtern, und bis zum Multiorganversagen führen können (siehe auch Abbildung 1).

#### 1.1.4 Therapie

Die Therapie der Sepsis kann man in drei Säulen unterteilen. An erster Stelle steht als kausaler Ansatz die chirurgische Sanierung des infektiösen Fokus und die Antibiotikatherapie (Jimenez & Marshall 2001). Das Überleben des Patienten hängt im Wesentlichen vom Erfolg der kausalen Therapie ab. Supportive Therapie subsumiert alle notwendigen intensivmedizinischen Maßnahmen zur Sicherung der Vitalfunktionen, in erster Linie Volumen- und Katecholamintherapie (Bloos & Reinhart 2002). Ziel ist die Gewährleistung einer adäquaten Sauerstoffversorgung der Organe, neben hämodynamischen Parametern auch an der Organfunktion gemessen. Eine Reduktion der Mortalität konnte von Rivers et al (2001) für eine adäquate Gewebeoxygenierung (gemischtvenöse Sättigung über 70 %) gezeigt werden. Van den Berghe et al (2001) demonstrierten eine Outcome-Verbesserung bei konsequenter Therapie einer stressinduzierten Hyperglykämie. Die dritte Säule ist die adjunktive Therapie. Darunter versteht man Versuche, die immunologischen und inflammatorischen Reaktionen des Organismus zu beeinflussen (Bloos & Reinhart 2002). So gibt es beispielsweise positive Ergebnisse für den Einsatz von aktiviertem Protein C, bei allerdings erhöhtem Blutungsrisiko (Bernard et al 2001). Dellinger et al definieren 2004 das Ziel der „Sepsis Surviving Campaign“, die Sepsisletalität zu senken und die Therapie der Sepsis zu verbessern. Die Effektivität der Sepsistherapie hängt jedoch stark von einer frühzeitigen Diagnosestellung ab. Somit erscheint eine frühzeitige Diagnose der Sepsis wichtiger als eine spezifische aber späte Therapie (Meisner 2005).

## 1.2 Natriuretische Peptide

Bei den natriuretischen Peptiden handelt es sich um hypotensiv wirksame Faktoren mit zahlreichen biologischen Effekten wie Natriurese, Diurese, Vasodilatation, Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems und des sympathischen Nervensystems. Überdies wurde auch eine Verringerung der Zellproliferation an Blutgefäßen und Myokard beschrieben (Nakao et al 1992, Corti & Burnett et al 2001). Die natriuretischen Peptide bestehen aus einem Ring von 17 Aminosäuren mit einer Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten (Currie et al 1984). Diese Struktur ist offensichtlich für ihre biologische Aktivität von Bedeutung (Misono et al 1984). Elf Aminosäuren der Ringstruktur stimmen bei allen natriuretischen Peptiden überein. Die Sequenz am C- und N-Terminus unterscheidet sich jedoch jeweils (siehe Abbildung 2). Die bekanntesten Vertreter der natriuretischen Peptide sind das atriale (ANP), das B-Typ (BNP) und das C-Typ (CNP) natriuretische Peptid. Ihre Vorläuferpeptide sind auf separaten Genen kodiert (Levin et al 1998). Das natriuretische Peptidsystem (NPS) zeigt eine spezifische Gewebeverteilung und im Einzelnen sehr ähnliche Wirkprofile. Ihre Wirkung vermitteln die NP über membranständige Rezeptoren, „natriuretic peptide Rezeptor“ Typ A und B (NPR-A, NPR-B), die über eine Guanylatcyclase (GC) zu cGMP als second messenger führen (Potter & Hunter 2001). Der Abbau der natriuretischen Peptide erfolgt zum einen durch die neutrale Endopeptidase (NEP) und zum anderen durch einen Clearance Rezeptor (natriuretic-peptide-clearance-rezeptor NPR-C) (Levin et al 1998, Sagnella 2001, Charles et al 1996).

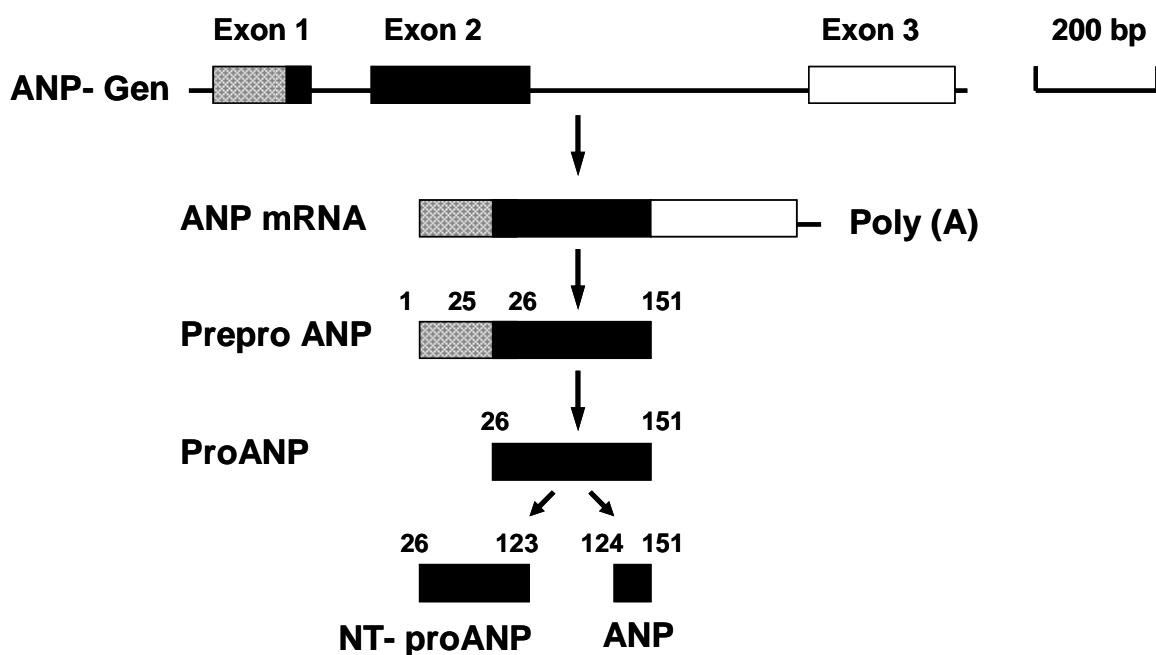


**Abbildung 2:** Struktur der natriuretischen Peptide, homologe Aminosäuren bezeichnet (modifiziert nach Rubattu & Volpe 2001).



### 1.2.1 Atriales natriuretisches Peptid

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) wurde vor über zwanzig Jahren entdeckt, als Adolfo de Bold et al den natriuretischen Effekt durch Infusion von atrialem Extrakt an Ratten untersuchten (de Bold et al 1981). ANP ist das Endprodukt eines Vorläuferpeptids (preproANP), das beim Menschen aus 151 Aminosäuren (AS) besteht (Atlas et al 1984, Kangawa & Matsuo 1984). Nach der Prozessierung (Abbildung 3) ergibt die Spaltung des 126 AS proANP ein 28 AS mature (reifes) ANP vom C-terminalen Ende und ein 98 AS Prosegment (Nakao et al 1992). ANP wird in den atrialen Myozyten in Form von proANP (1-126) gespeichert (Thibault et al 1987). Vor der Freisetzung wird es durch das Enzym Corin in mature ANP und NT-proANP gespalten (Yan et al 2000).



**Abbildung 3:** Biosynthese von ANP (bearbeitet nach Rubattu & Volpe 2001).

Das reife ANP stellt das aktive Peptid dar, jedoch unterstellt man auch dem proANP, dem 98 AS Prosegment und dessen weiteren Produkten eigene biologische Funktionen: Fragment 1-30 (long acting natriuretic peptide), Fragment 31-67 (vessel dilator peptide) und Fragment 79-98 (kaliuretic peptide). Diese Fragmente besetzen wahrscheinlich

andere Rezeptoren als die natriuretischen Peptid-Rezeptoren (Vesely et al 1990, Vesely et al 1994, Vesely 1995, Vesely 2001). Das proANP-Gen (Nppa) befindet sich auf Chromosom 1 (1p36.2), besteht aus drei Exons, zwei Introns und einer regulatorischen 5'-Endregion (Yang-Feng et al 1985, Seidman et al 1984). Es zeigt eine hohe Interspezies-Homologie. ANP wird hauptsächlich im rechten Vorhof produziert und dort in Granula gespeichert, wobei eine erhöhte Wandspannung den Hauptstimulus für die Sekretion darstellt (Edwards et al 1988). Synthese und Sekretion von ANP werden aber auch durch hormonelle Stimuli im Zusammenhang mit dem systemischen Blutdruck und der Elektrolythomöostase (Noradrenalin, Endothelin-1 und Angiotensin II) beeinflusst (Knowlton et al 1991, Levin et al 1991, Focaccio et al 1993). Während der Fetalzeit und bei kardialer Hypertrophie wird ANP ebenfalls vom Herzventrikel exprimiert (Bold et al 1985, Stein & Levin 1998, Levin et al 1998). Eine extrakardiale Expression von ANP ist vor allem für Gehirn, Blutgefäße und die Nieren beschrieben. Während das vom Herzen sezernierte ANP in die Blutbahn abgegeben wird, wirkt das extrakardial produzierte ANP wahrscheinlich als auto-, parakriner Faktor (Gardner et al 1986, Gardner et al 1987). In den Nieren entsteht durch andere Spaltung des Vorläuferpeptids das 32 AS Urodilatin, das möglicherweise für eine lokale Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes eine Rolle spielt (Schulz-Knappe et al 1988). Die biologische Aktivität von ANP wird hauptsächlich über den NPR-A vermittelt, welcher einen cGMP-abhängigen Signalweg aktiviert (Chinkers et al 1988, Levin et al 1998). ANP reduziert das intravasale Volumen und den Druck vor allem über eine arterielle Vasodilatation und eine Steigerung der renalen Salz- und Wasserausscheidung (Richards et al 1985, Cody et al 1986). ANP verringert ebenfalls die Renin-Angiotensin II- und die Angiotensin II- induzierte Aldosteronfreisetzung und hemmt die Aktivität des sympathischen Nervensystems (Cuneo et al 1987, Schultz et al 1988, Oelkers et al 1988). Überdies findet eine Flüssigkeitsverschiebung in den Extrazellulärraum durch Zunahme der endothelialen Permeabilität statt (Wijeyaratne & Moulton 1993). Sowohl ANP als auch BNP scheinen einen proliferationshemmenden Einfluss auf glatte Gefäßmuskelzellen zu haben und einer Myokardhypertrophie entgegen zu wirken (Itoh et al 1990, Hayashi & Tsutamoto et al 2001). Im Gehirn spielt ANP möglicherweise als Neuromodulator eine Rolle in der zentralen kardiovaskulären Regulation (Nakao et al 1986, Saper et al 1985). Der Abbau von ANP erfolgt durch die neutrale Endopeptidase (NEP) und durch selektive Bindung

an den natriuretischen Peptid Rezeptor Typ-C (NPR-C), einen Clearance-Rezeptor (Charles et al 1996). Überdies findet auch eine renale Filtration statt (Yandle 1994). Die relative Verteilung der Abbaumechanismen beim Menschen ist nicht vollständig geklärt (Charles et al 1996, Levin et al 1998). ANP hat eine sehr kurze Halbwertszeit von 2-5 Minuten während NT-proANP erst in 40-59 Minuten zur Hälfte abgebaut ist. So ist auch die Plasmakonzentration von ANP wesentlich niedriger als die von NT-proANP (Ruskoaho 2003).

### 1.2.2 Weitere natriuretische Peptide (BNP, CNP, DNP, MNP, VNP)

B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) ist ein 32 AS Peptid, wird im Ventrikelmyokard produziert und bei erhöhter Wandspannung freigesetzt (Wei et al 1993a, Richards et al 1993, Magga et al 1998). Es wurde erstmals 1988 im Schweinehirn nachgewiesen (Sudoh et al 1988). BNP wird als 132 AS prepro-BNP gebildet, das über ein 108 AS Prohormon in das N-terminale 76 AS NT-proBNP (inaktiv) und das C-terminale 32 AS BNP (aktiv) gespalten wird (Clerico et al 1999). In den Kardiomyozyten kommt das reife BNP als Hauptform vor (Kambayashi et al 1990). Sowohl BNP als auch NT-proBNP zirkulieren im Plasma und zeigen erhöhte Spiegel bei Patienten mit ventrikulärer Hypertrophie und dekompensierter Herzinsuffizienz (Levin et al 1998). Die BNP-Wirkung wird hauptsächlich über den NPR-A vermittelt. Der Abbau erfolgt wie bei ANP durch NPR-C und NEP (Levin et al 1998, Wilkins et al 1997). Die Halbwertszeit von BNP beträgt 22 Minuten, die von NT-proBNP 120 Minuten (McCullough et al 2003).

C-Typ natriuretisches Peptid wurde erstmals 1990 beschrieben (Sudoh et al 1990). Im Gegensatz zu ANP und BNP wird CNP in erster Linie vom Gefäßendothel gebildet. (Stingo et al 1992a und b, Levin et al 1998, Barr et al 1996, Komatsu et al 1991). Den adäquaten Reiz für eine CNP-Ausschüttung stellen endotheliale Scherkräfte dar. Überdies scheinen sowohl ANP und BNP (Nazario et al 1995), als auch Zytokine und Wachstumsfaktoren, wie TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, LPS und Thrombin (Suga et al 1993, Suga et al 1992a) die CNP-Synthese und -Sekretion zu stimulieren. Die CNP-Wirkung wird hauptsächlich über den NPR-B vermittelt (Suga et al 1992b, Koller et al 1991), welcher vor allem in Gefäßmuskelzellen und der Niere exprimiert wird (Schulz et al 1989). CNP hat vasodilatierende Effekte auf Arterien und Venen (Wei et al 1994) und einen

antiproliferativen Effekt auf glatte Gefäßmuskelzellen (Porter et al 1992, Chen & Burnett 1998). Die systemische Plasmakonzentration von CNP ist sehr niedrig (Levin et al 1998). Natriuretische und diuretische Effekte sind vergleichsweise gering ausgeprägt (Hunt et al 1994). Das endotheliale CNP fungiert möglicherweise als lokaler Regulator eines vaskulären Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Barletta et al 1998, Neil et al 1996). Der Plasma CNP-Spiegel ist bei den meisten Herzerkrankungen nicht verändert. Bei Sepsis oder septischem Schock kommen allerdings stark erhöhte CNP-Spiegel vor (Hama et al 1994).

Dendroaspis natriuretisches Peptid (DNP) wurde aus dem Gift von *Dendroaspis angusticeps* (grüne Mamba) isoliert. Es handelt sich um ein 38 AS Peptid, das strukturell den anderen natriuretischen Peptiden ähnelt. DNP soll diuretisch und natriuretisch sowie vasorelaxierend wirken (Schweitz et al 1992, Collins et al 2000, Lisy et al 1999). Lisy et al (2001) berichten bei tierexperimenteller Herzinsuffizienz von einer Reduktion der kardialen Füllungsdrücke und einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, Natrium- und Urinausscheidung durch DNP. In humanem Plasma und atrialem Myokard wurde eine DNP-Immunoreaktivität nachgewiesen, welche bei Herzinsuffizienz erhöht ist (Schirger et al 1999). Das Vorhandensein von DNP in Säugetierspezies ist jedoch nicht abschließend geklärt (Lisy et al 2001).

Mosquito natriuretisches Peptid (MNP) wurde aus *Aedes aegypti* isoliert und ist dort in der Lage über cAMP die transepitheliale Sekretion von Salz und Wasser zu steigern (Beyenbach et al 1987). MNP ist noch wenig erforscht, Coast et al (2005) postulieren, dass es sich bei MNP um das calcitonin (CT)-like peptide Anoga-DH<sub>31</sub> handelt.

Vasonatrin (VNP) ist ein synthetisch hergestelltes natriuretisches Peptid, ein Chimär aus ANP und CNP. Es besteht aus der 22 AS Ringstruktur des CNP und dem C-Terminus von ANP. Sowohl in vivo als auch in vitro wurde gezeigt, dass VNP den venodilatativen Effekt von CNP, den natriuretischen Effekt von ANP und einen ganz eigenen vasodilatierenden Effekt hat. VNP wird langsamer durch die NEP abgebaut und könnte so die Wirkungen von ANP und CNP verstärken (Wei et al 1993b, Lu et al 2004). VNP soll außerdem einen hemmenden Einfluss auf das Wachstum von Kardiomyozyten und Fibroblasten nach Hypoxie haben (Guo et al 2001, Lu et al 2002).

### 1.2.3 NPS bei Gesunden

Die Konzentration der Natriuretischen Peptide im Plasma wird von verschiedenen physiologischen Faktoren wie zirkadianer Rhythmik, Alter, Geschlecht, Training und Körperlage beeinflusst. Überdies spielen Essgewohnheiten, vor allem die Salzaufnahme, der klinische Zustand, Medikamente, wie zum Beispiel Kortikosteroide, Sexualsteroid, Schilddrüsenhormone, Diuretika, ACE-Hemmer und adrenerge Agonisten und Antagonisten eine Rolle (Clerico et al 1999, Ruskoaho 2003, Clerico & Emdin 2004). Die Plasmakonzentration der NP nimmt mit steigendem Alter zu und ist bei Frauen höher als bei gleichaltrigen Männern. So fanden Clark et al (1990) bei jungen Frauen, unabhängig vom Menstruationszyklus, doppelt so hohe ANP-Konzentrationen wie bei jungen Männern. Clerico et al (2002) beschreiben eine 36 % höhere BNP-Konzentration bei Frauen unter 50 Jahren im Vergleich zu Männern. Für ANP war der Geschlechtsunterschied in dieser Arbeit nicht signifikant, jedoch fand man einen schwachen linearen Zusammenhang zwischen ANP und dem Alter.

ANP und BNP werden kontinuierlich vom Herzen freigesetzt (Yoshibayashi et al 1996). Physiologischerweise ist der ANP-Spiegel im Plasma etwas höher als der von BNP (Tanaka et al 1998, Clerico et al 2002). Sowohl eine Natriumbelastung als auch neuroendokrine und mechanische Stimuli führen zu erhöhten NP-Werten im Plasma durch vermehrte Synthese und Ausschüttung (Haug et al 1993, deBa et al 1996), wobei ANP hauptsächlich vom rechten Vorhof und BNP vom linken Ventrikel stammt. Dysfunktion des linken Ventrikels führt zu einem stärkeren BNP-Anstieg im Vergleich zu ANP (Haug et al 1993, Tanaka et al 1998, Yoshimura et al 1991). So ist auch bei der Herzinsuffizienz mit zunehmender Schwere der Erkrankung ein wesentlich stärkerer Anstieg des BNP- als ANP-Spiegels im Plasma zu beobachten. Das ANP/BNP-Verhältnis im Plasma kehrt sich um (Mukoyama et al 1991, Tanaka et al 1998, Yoshibayashi et al 1996, Yasue et al 1994). Bei Neugeborenen sind die Plasmakonzentrationen der NP gegenüber Erwachsenen erhöht und erreichen bis zum Alter von drei Monaten allmählich das Erwachsenenenniveau. Das ANP/BNP-Verhältnis bei Neugeborenen ist dem bei schwerer Herzinsuffizienz vergleichbar. Man erklärt dies mit der perinatalen Kreislaufveränderung, wobei es zunächst zu einer plötzlichen linksventrikulären Druck und Volumenbelastung kommt (Yoshibayashi et al 1996, Mir et al 2003).

#### 1.2.4 NPS bei kardiovaskulären Erkrankungen

Mittlerweile sind die NP bei kardiovaskulären Erkrankungen als relevante prognostische Marker anerkannt, auch wenn für eine abschließende Beurteilung weitere Untersuchungen nötig sind (Clerico & Emdin 2004). Vor allem BNP und NT-proBNP sind auf diesem Gebiet gut untersucht und für besonders geeignet befunden worden. BNP korreliert beispielsweise signifikant mit dem NYHA-Stadium eines Patienten (Maisel et al 2002). NT-proBNP ist stabiler im Plasma und hat eine längere Halbwertszeit als das biologisch aktive BNP und wird von exogener BNP-Zufuhr nicht beeinflusst. Die BNP-Genexpression und -Sekretion bei akuter Volumenüberladung reagiert wesentlich schneller als die von ANP, weshalb man BNP eine Rolle als „Notfallneurohormon“ gegen Volumenüberladung unterstellt (Nakagawa et al 1995). Somit gibt man dem BNP den Vorzug als diagnostischen Herzinsuffizienzmarker (de Denus et al 2004). Seine Messung hat sich bei vielen Klinikern zur Diagnose und Schweregradbeurteilung bei akutem Koronarsyndrom, der Herzinsuffizienz und als Anhalt für die Effektivitätsbeurteilung einer Therapie durchgesetzt (Suttner & Boldt 2004). Vor allem bei Patienten mit schwerer Dyspnoe gibt die BNP-Messung einen Hinweis über eine mögliche kardiale Ursache (Munagala et al 2004, deDenus et al 2004). Jedoch kann BNP nicht zwischen systolischer und diastolischer Dysfunktion unterscheiden und gibt auch keine spezielle Auskunft über Integrität der Herzklappen. Somit kann BNP weder die klinische Untersuchung noch paraklinische Verfahren wie Echokardiographie ersetzen und stellt vielmehr ein komplementäres Diagnostikum dar (deDenus et al 2004). Eine aktuellere Untersuchung von von Haehling et al (2007) konnte jeweils NT-proBNP als auch MR-proANP als unabhängige Prädiktoren für die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz identifizieren. Dabei beinhaltete MR-proANP sogar zusätzliche prognostische Aussagekraft zu NT-proBNP.

### 1.3 Biomarker zur Beurteilung kritisch Kranker

Durch die Komplexität von kritischen Erkrankungen mit systemischer Inflammation ist eine sichere klinische Diagnose oft schwierig und uneindeutig. So ist man schon lange auf der Suche nach klinischen und paraklinischen Parametern oder Markern, die eine möglichst frühzeitige und genaue Diagnosestellung kritischer Erkrankungen ermöglichen. Marshall et al (2003) bezifferten schon im Jahr 2000 die Anzahl der möglichen Parameter auf über 70. Dabei handelt es sich unter anderem um Akutphase-Proteine (u.a. CRP, LBP, Fibrinogen), Zytokine (bspw. IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ), lösliche Rezeptoren (z.B. Selektine), Zelloberflächenmarker und Gerinnungsmediatoren.

Erste physiologische Parameter wie Fieber, Leukozytose oder ein beschleunigter Herzschlag waren sehr unspezifisch und zeigten lediglich eine Inflamationsreaktion an. Ein großer Fortschritt war die Entdeckung der Akutphase-Proteine, die bei Infektionen und Entzündungsreaktionen durch die Leber gebildet werden. C-reaktives Protein (CRP) ist dabei der bekannteste und bis heute am häufigsten eingesetzte Marker. CRP reagiert, zwar verzögert, aber sehr sensitiv auf bakterielle Infektionen, übersteuert dabei jedoch und eignet sich daher wenig zur Beurteilung der Krankheitsschwere. Außerdem ist CRP zu unspezifisch, um sicher eine infektiöse von einer nichtinfektiösen Ursache einer systemischen Inflammation zu differenzieren. Ähnliches gilt auch für die meisten Zytokine wie TNF- $\alpha$  oder IL-6 (Oberhoffer et al 1996, Oberhoffer et al 1999, Meisner 2005). Diese reagieren zwar zum Teil innerhalb sehr kurzer Zeit, können per se aber nicht sicher Erkrankungsschwere und Inflamationsursache trennen. IL-6 und IL-8 spielen zurzeit die größte Rolle in der neonatologischen Entzündungsdiagnostik (Meisner 2000, Meisner 2005, Wahl et al 2003). Die Anwendung vieler potentieller Marker wird außerdem oft durch Instabilität in der Blutprobe oder einen erheblichen technischen und finanziellen Aufwand in der Bestimmung limitiert (Wahl et al 2003). Neben dem CRP hat sich bisher nur Prokalzitonin (PCT) als Infektionsparameter in der klinischen Routine durchgesetzt (Reinhart et al 2000, Brunkhorst et al 2000).

## 2 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, die klinische Bedeutung der natriuretischen Peptide zu beschreiben und anhand von mittregionalem proANP Zusammenhänge mit dem Schweregrad systemischer Inflammation kritisch Kranker und deren Prognose zu identifizieren. Dabei war auch zu klären, ob MR-proANP per se oder zusammen mit etablierten Markern wie PCT eine sinnvolle diagnostische Erweiterung darstellt. Zu diesem Zweck wurde ein Patientenkollektiv kritisch Kranker systematisch charakterisiert und dessen Zusammenhänge mit MR-proANP untersucht. Dabei wurde auch überprüft, ob der Plasmaspiegel von MR-proANP möglicherweise von unabhängigen Faktoren wie Alter oder Geschlecht beeinflusst wird.

Im Einzelnen stellten sich folgende konkrete Fragen:

Spielen demographische Faktoren wie Alter und Geschlecht eine Rolle bei der Ausbildung einer Sepsis? Inwieweit werden die Serumspiegel von mittregionalem proANP durch demographische Unterschiede oder andere vom kardiovaskulären System unabhängige Faktoren beeinflusst?

In wieweit steht der Serumspiegel von MR-proANP mit dem Schweregrad kritischer Erkrankungen beziehungsweise mit dem klinischen und paraklinischen Schweregrad im Zusammenhang? Kann der neue Parameter Inflammation infektiöser und nicht-infektiöser Genese differenzieren?

Welche Aussagen lassen sich anhand des MR-proANP-Spiegels oder -Spiegelverlaufs in Bezug auf den Krankheitsverlauf und die Prognose des kritisch kranken Patienten machen? Bringt die Bestimmung des mittregionalen proANP einen Vorteil gegenüber bisheriger Möglichkeiten bei der Diagnosestellung oder Prognoseabschätzung kritisch kranker Patienten?



### 3 Material und Methode

#### 3.1 Patienten der Studie

Nach Vorliegen eines Votums der Ethikkommission der Uniklinik Jena wurde mit dem Einschluss von Patienten in die Studie begonnen. Zuvor erfolgte die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme durch den Patienten. War dies aufgrund eingeschränkter Geschäftsfähigkeit nicht möglich, wurde das Einverständnis vom jeweiligen gesetzlichen Betreuer, beziehungsweise dem ersten Angehörigen des Patienten eingeholt.

#### 3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte nach Einarbeitung in die elektronische Patientenakte der Intensivstation COPRA® (Computer Organized Patient Report Assistant). Dabei handelt es sich um ein elektronisches Patientendaten-Managementsystem der Firma COPRA System GmbH, welches 1993 an der Universität Leipzig entwickelt wurde.

Es wurden täglich sämtliche klinische und paraklinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten erhoben und auf einem speziellen Datenerhebungsbogen (siehe Anhang) fixiert. Eingeschlossen wurden primär alle Patienten, die auf die Intensivstation kamen und folgende Ausschlusskriterien nicht erfüllten:

- voraussichtliche Liegedauer < 48h
- Alter < 18 Jahre
- Lebenserwartung < 4 Wochen
- Schwangerschaft

Betrug die Verweildauer eines Patienten auf der Intensivstation schließlich doch weniger als 48 Stunden, so wurde er nachträglich aus der Studie ausgeschlossen.

Für jeden eingeschlossenen Patienten wurde am Aufnahmetag auf die Intensivstation einmalig ein Erhebungsbogen-Deckblatt ausgefüllt. Auf diesem wurden folgende Daten vermerkt und berechnet:

- Patientenstammdaten
- Aufnahme-, Haupt-, Neben- und interkurrente Diagnosen
- Operationen
- Indikation der Aufnahme
- Berechnung des APACHE II- und SAPS II-Scores

Neben diesem Deckblatt wurde am Aufnahmetag und an jedem weiteren Liegetag auf der Intensivstation ein Verlaufsbogen ausgefüllt. Dieser bestand aus folgenden Teilbögen:

- Labor
- Medikamente
- Studienmedikamente
- Blutprodukte
- Invasive Maßnahmen
- SOFA-SCORE
- Mikrobiologische Diagnostik
- Diagnostische Maßnahmen zur Fokussuche/ Bildgebende Verfahren
- CDC-Kriterien für spezifische nosokomiale Infektionen\*
- Kriterien für schwere Sepsis und septischer Schock
- Antibiotikatherapie

\*Centers for disease control and prevention Kriterien

Der komplette Erhebungsbogen kann im Anhang eingesehen werden.

Ein Patiententag in dieser Studie umfasste 24 Stunden, von 6:00 Uhr bis 6:00 Uhr des darauf folgenden Tages. Die zur Bestimmung verschiedener Parameter erforderlichen Blutproben wurden täglich einmal um 6:15 Uhr im Rahmen der Routine-Blutentnahme vom Pflegepersonal durchgeführt. Die gewonnenen Zitratplasma-Proben wurden danach in einer speziell dafür vorgesehenen Probenbank eingefroren (bei sämtlichen Patienten, die nach 6:30 Uhr auf die Intensivstation kamen, erfolgte die erste Probenentnahme um 6:15 Uhr am Folgetag). Die erhobenen Daten, vor allem die Einschätzung des Schweregrades der kritischen Erkrankung nach den ACCP/ SCCM-Kriterien (American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference 1992), wurden regelmäßig mit dem Betreuer der Studie oder dem zuständigen Stationsarzt der Intensivstation besprochen. Nach Abschluss der Patientendatenerhebung wurden die Informationen in eine Microsoft®-Access-2000-Datenbank übertragen. Formatfehler beim Eingeben der Daten wie zum Beispiel Punkt statt Komma oder Werte, die außerhalb definierter Grenzen lagen wurden automatisch erkannt (beispielsweise 3,85° C statt 38,5° C). Falscheingaben wie zum Beispiel Leukozyten „3,5 Gpt/l“ statt „35 Gpt/l“ konnten nicht erkannt werden, da beide Angaben möglich waren. Somit wurde nach Eingabe der Daten die Datenbank mehrmals manuell durchsucht, Falscheingaben korrigiert und vor Auswertung auf ihre Konsistenz geprüft.

### 3.2.1 Sepsisdefinition

Im August 1991 definierte eine amerikanische Konsensuskonferenz in Chicago (Society of Critical Care Medicine/ American College of Chest Physicians) Sepsis und zugehörige Begriffe erstmals einheitlich (Bone et al 1992). Als wichtigste Neuerung wurde der Begriff SIRS (systemic inflammatory response syndrome) eingeführt. Unter SIRS wird ganz allgemein eine unspezifische Inflamationsreaktion des Organismus auf verschiedene Stimuli, wie Trauma, Infektion, Verbrennung oder Pankreatitis verstanden. Ein „SIRS“ liegt vor, wenn mindestens zwei Kriterien aus: pathologischer Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz oder Leukozytenzahl erfüllt sind (siehe Tabelle 1). Sepsis wird als SIRS infolge eines infektiösen Stimulus verstanden. Patienten mit einem infektiösen Fokus, aber ohne systemische Reaktion (SIRS-Kriterien) und umgekehrt Patienten mit einem

SIRS, aber ohne infektiösen Fokus gelten als nicht septisch. Eine schwere Sepsis wird als Sepsis plus Hypotension, Hypoperfusion oder Organdysfunktion definiert.

Begriff	Definition / Kriterien
<b>Systemische Entzündungsreaktion (SIRS)</b>	<b>Mindestens zwei der folgenden Kriterien:</b> Fieber oder Hypothermie (Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$ ) Tachykardie (Herzfrequenz $> 90/\text{min}$ ) Tachypnoe (Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ ) oder $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$ Leukozytose $> 12.000 \text{ Gpt/l}$ oder Leukopenie $< 4.000 \text{ Gpt/l}$ oder mehr als 10 % stabkernige Granulozyten
<b>Sepsis</b>	SIRS + Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
<b>Schwere Sepsis</b>	<b>Sepsis + Organversagen (mindestens ein Kriterium) :</b> <u>Akute Enzephalopathie:</u> eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium <u>Relative oder absolute Thrombozytopenie:</u> Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$ (Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein) <u>Arterielle Hypoxämie:</u> $\text{PaO}_2 < 10 \text{ kPa}$ ( $< 75 \text{ mmHg}$ ) unter Raumluft oder $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $< 33 \text{ kPa}$ ( $< 250 \text{ mmHg}$ ) unter Sauerstoffapplikation (manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein) <u>Renale Dysfunktion:</u> Diurese von $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/ oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2 \times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches <u>Metabolische Azidose:</u> Base Excess $< -5 \text{ mmol/l}$ oder Laktatkonzentration $> 1,5 \times$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
<b>Septischer Schock</b>	<b>Schwere Sepsis + Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitstherapie:</b> Systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$ , Mitteldruck $< 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um systolischen Blutdruck von $90 \text{ mmHg}$ (Mitteldruck $65 \text{ mmHg}$ ) zu halten oder Abfall systolischer Blutdruck $> 40 \text{ mmHg}$

**Tabelle 1:** Stadien der Sepsis nach ACCP/ SCCM 1992 und AWMF-Guidelines 2005.

Beim septischen Schock liegt eine, nicht durch Flüssigkeitstherapie zu behebende Hypotension mit Hypoperfusion oder Organdysfunktion vor.

Begriffe wie Septikämie, Sepsissyndrom und refraktärer Schock wurden durch die Konsensus Konferenz eliminiert (Matot & Sprung 2001, SCCM/ ACCP 1992). 2001 wurden die Sepsisdefinitionen von 1992 von einer internationalen Sepsis Definitions-Konferenz aktualisiert (Levy et al 2003). Außer einer Erweiterung der Liste an Symptomen und Zeichen der Sepsis wurden aufgrund fehlender Evidenz keine Definitionen geändert. Damit existiert zumindest eine einheitliche Nomenklatur, jedoch bleibt die Diagnose dieses oft sehr unspezifisch verlaufenden Krankheitsbildes weiterhin schwierig. Schon Schottmüller konstatierte 1914: „Nichts hat in der Literatur größere Unsicherheit und Unklarheit über das klinische Bild der Sepsis im Allgemeinen, und vor allem über den Wert und Unwert einer Behandlungsmethode gebracht, als der Umstand, dass so vielfach die Art der Infektion überhaupt nicht erkannt oder nicht berücksichtigt wurde.“ Es besteht also weiterhin großer Forschungsbedarf auf dem Gebiet der Sepsisdiagnose.

### 3.2.2 SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment)

Mit dem SOFA-Score kann der Schweregrad von Organdysfunktionen während des Krankheitsverlaufs kritisch Kranker evaluiert werden. Es wird der täglich schlechteste Zustand von sechs Organsystemen (Lunge, Niere, Leber, Blutgerinnung, Kreislauf und Zentralnervensystem) jeweils mit Punkten bewertet (0 = keine Störung, 4 = hochgradige Störung). Die Summe ergibt den SOFA-Score dieses Tages mit maximal 24 Punkten (siehe Tabelle 22 und Abschnitt 8.5.1 im Anhang). Hohe SOFA-Werte sind mit einer höheren Letalität assoziiert als niedrigere Werte (Vincent et al 1998). Bei sedierten Patienten wird der neurologische Status anhand des Status vor Sedation beziehungsweise des mutmaßlichen Status ohne Sedierung abgeschätzt (Vincent et al 1996, Pettila et al 2002).

### 3.2.3 APACHE II-Score (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation)

Der APACHE-Score ist ein Verfahren, um das Sterberisiko von kritisch kranken Patienten vorherzusagen. Dieses Scoringssystem schließt dabei sowohl das Alter, aktuelle Befunde des Patienten, als auch anamnestische Angaben ein (siehe auch Tabelle 23, Abschnitt 8.5.2 im Anhang). Das APACHE-Verfahren wurde von William A. Knaus am George Washington University Hospital entwickelt und 1981 als APACHE I erstmalig eingesetzt. 1985 wurde der APACHE II-Score eingeführt, der sich aufgrund besserer Praktikabilität (12 versus 34 Variablen) durchsetzte (Knaus et al 1985). 1991 erschien der Nachfolger APACHE III. Bei diesem System erfolgt die Auswertung mit Softwarehilfe. Markgraf et al zeigten 2001 in ihrer Studie jedoch, dass APACHE II in der untersuchten Patientengruppe genauere Vorhersagen liefert als der neuere APACHE III-Score. Die Daten werden über 24 Stunden gesammelt, wobei der jeweils schlechteste Wert für die Berechnung des Scores herangezogen wird. Die Gesamtpunktzahl des Scores kann sich zwischen 0 und 71 Punkten bewegen. Die durch den APACHE II-Score prognostizierte Entwicklung tritt in etwa 80 % aller Fälle ein (Knaus 2002).

### 3.2.4 SAPS II-Score (Simplified Acute Physiology-Score)

Der SAPS II-Score ist ähnlich wie der APACHE II-Score ein Klassifikationssystem für die Einteilung der Krankheitsschwere von Intensivpatienten und der Abschätzung deren Prognose (Le Gall et al 1993). Der Score wird aus 12 physiologischen Routine-Parametern in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme errechnet (einmalige Erhebung bei allen Patienten, die älter als 14 Jahre sind) und enthält ebenfalls Informationen über den allgemeinen Gesundheitszustand bei Übernahme (siehe Tabelle 24, Abschnitt 8.5.3). Es handelt sich um einen Punktwert zwischen 0 und 163. Dieser Score wird hauptsächlich zur Beschreibung der Morbidität von Patienten verwendet, um das Outcome mit anderen Patienten zu vergleichen. Gegenüber dem APACHE II- sollen beim SAPS II-Score Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen besser vergleichbar sein. Sowohl APACHE II- als auch der SAPS II-Score wurden in einer großen multizentrischen Studie validiert und gelten heute als Goldstandard unter den Scoringssystemen zur Einschätzung von Erkrankungsschwere und Outcome bei kritisch Kranken (Castella et al 1995).

### 3.3 Datenauswertung

Aus dem erhobenen Studienkollektiv wurden zufällig 171 Patienten ausgewählt und deren insgesamt 2.006 Blutproben durch die Firma Brahms AG Hennigsdorf (Deutschland) analysiert. Das für diese Dissertation entscheidende mittregionale proANP wurde mit einem dafür entwickelten Immunoassay bestimmt.

#### 3.3.1 Bestimmung des mittregionalen proANP (Seristra®)

Bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten mittregionalen proANP (MR-proANP, BRAHMS Seristra® LIA, Hennigsdorf/ Berlin) handelt es sich um die Epitope der Aminosäuren 53 bis 90 von proANP. Der BRAHMS Seristra® LIA ist ein immunoluminometrischer Assay zur quantitativen Bestimmung von mittregionalem proANP in humanen Serum- und Plasmaproben. Dabei werden zwei antigenspezifische Antikörper, die das mittregionale proANP (Antigen) an jeweils verschiedenen Epitopen erkennen, im Überschuss eingesetzt. Die zu messende Probe wird in Inkubationspuffer vorverdünnt und dann in ein Röhrchen pipettiert, auf dessen Innenseite ein polyklonaler Schafantikörper fixiert ist. Danach wird die Probe für 30 Minuten inkubiert. Dabei bindet mittregionales proANP an den Antikörper auf der Röhrchenwand. Anschließend wird durch Waschen unspezifisches Probenmaterial aus dem Röhrchen entfernt. Jetzt wird ein weiterer Schafantikörper, der mit einem Lumineszenzlabel markiert ist, pipettiert. Es entsteht ein „Sandwich-Komplex“, der auf der Röhrchenwand haftet. Durch erneutes Waschen wird der verbliebene Tracer-Überschuss entfernt. Danach wird das Lumineszenzsignal der Röhrchen unter Verwendung der BRAHMS Basiskit LIA-Reagenzien ermittelt. Die Größe des Lumineszenzsignals (RLU) ist der mittregionalen proANP-Konzentration der jeweiligen Probe direkt proportional. Über die Lumineszenzsignalwerte der mitgeführten Standards (bekannte Antigenkonzentrationen) lässt sich eine Standardkurve erstellen, an der die jeweiligen mittregionalen proANP-Konzentrationen der Patientenproben abgelesen werden können. Die 97,5 % -Perzentile bei gesunden Probanden liegt bei 160 pmol/l. Es besteht eine leichte Altersabhängigkeit, so dass ältere Probanden leicht erhöhte Werte gegenüber dem Median der Gesamtpopulation (39 pmol/l) aufweisen können. Die analytische Assaysensitivität liegt

bei ca. 4,4 pmol/l. Die funktionelle Assaysensitivität (kleinster Messwert, der mit einer Präzision von max. 20 % Interassay-Varianz gefunden wird) beträgt ca. 20 pmol/l. Es konnten keine störenden Einflüsse für Protein (Humanalbumin) bis zu einer Konzentration von 1 g/dl, bei Bilirubin bis 40 mg/dl, Hämoglobin bis 500 mg/dl, Triglyceriden bis 634 mg/dl und Heparin bis 4 U/ml nachgewiesen werden (BRAHMS Aktiengesellschaft Arbeitsanleitung Version R05de D 11887).

### 3.3.2 Einteilung der Studienpatienten

Die Daten der vorliegenden Arbeit basieren auf 171 in die Studie eingeschlossenen Patienten. Am ersten Studientag handelte es sich um 59 Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock, um 16 Patienten mit einer Sepsis und um 88 Patienten mit einem SIRS (systemic inflammatory response syndrome), hauptsächlich nach unkomplizierter Herzoperation. Acht Patienten waren definitionsgemäß (ACCP/SCCM-Kriterien) ohne systemische Infektion oder Inflammation (in dieser Arbeit als „keine“ bezeichnet). Ein Patient wurde im Nachhinein ausgeschlossen, da dieser an keinem Studientag die Kriterien für eine Inflammation erfüllte. Die nachfolgenden Auswertungen beziehen sich zunächst auf sämtliche am ersten Studientag erhobenen Daten.

In einer zweiten Analyse wurden die Patientendaten für den Tag zusammengefasst, an dem sie jeweils das erste Mal die SIRS-Kriterien erfüllten (Tag 1 der Inflammation). Diese Einteilung war insbesondere für die vergleichende Betrachtung der Inflammutationsursachen (infektiös versus nichtinfektiös) von Bedeutung.



### 3.3.3 Statistik

Für die Datenauswertung wurden folgende statistische Tests und Methoden verwendet:

Bei der Angabe von Häufigkeiten handelt es sich zumeist (wenn nicht anders bezeichnet) um absolute Häufigkeiten. Weiterhin werden die meisten Ergebnisse als Median mit jeweils zugehörigem 25 % - und 75 % -Quartil angegeben. Als Ausnahme wurde bei rechtsschief verteilten Werten das geometrische Mittel mit der geometrischen Standardabweichung (ein Faktor) bestimmt. Statistisch signifikante Ergebnisse sind jeweils mit einem p-Wert versehen. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

Statistische Tests im Einzelnen:

- **Mann-Whitney U-Test:** Es handelt sich um einen nichtparametrischen Test zur vergleichenden Untersuchung zweier Gruppen. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Test zum Vergleich der Daten am ersten Inflammationstag zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ (SIRS plus Infektion) angewandt, sowie zum Vergleich des MR-proANP-Spiegels in Abhängigkeit vom Geschlecht. Unabhängig von der konkreten Verteilung und von möglicherweise kleinen Fallzahlen erhält man reliable Testergebnisse.
- **Kruskal-Wallis-Test, Dunn's multipler Vergleichs-Posttest:** Dieser dient der Untersuchung mehrerer Gruppen untereinander bezüglich möglicher signifikanter Unterschiede der jeweiligen Mediane. Im konkreten Fall wurde das Testverfahren bspw. zum Vergleich verschiedener Scoringssysteme oder des MR-proANP-Spiegels in den einzelnen ACCP/ SCCM-Gruppen oder nach der Verlegungsart von der Intensivstation angewandt.
- **Chi<sup>2</sup>-Test:** Dieser Test wurde zum Vergleich der Daten am ersten Inflammationstag zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ bei nominalen Variablen, sowie wenn nötig als „Vierfeldertest“ genutzt.
- **Exakter Fischer-Test:** Dieser Vierfeldertest wurde bei geringen Fallzahlen eingesetzt.

- **Pearson-Korrelationen:** Am ersten Studientag wurde dieser Korrelationskoeffizient für MR-proANP bezüglich des Alters, der Körpergröße, des Körpergewichts und des BMI bestimmt. Außerdem wurde MR-proANP (logarithmiert) mit diversen Labor- und Organfunktionsparametern bezogen auf den ersten Inflammationstag korreliert.
- **Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall-Tau:** Dieser Koeffizient wurde bei der Korrelation von jeweils ln PCT und ln MR-proANP mit der Erkrankungsschwere, sowie der SOFA-Teilscores mit ln PCT und ln MR-proANP verwendet.
- **Multiple Regression:** Mit Hilfe dieses Modells wurde eine schrittweise Parametersélection zur Feststellung des jeweiligen Erklärungswertes der Parameter an der Höhe von MR-proANP durchgeführt.
- **Weibull accelerated failure time model:** Mit diesem Modell wurde die Liegedauer auf der Intensivstation in Abhängigkeit vom MR-proANP-Plasmaspiegel untersucht.
- **Logistische Regression:** Mit dieser Analyse wurde die Prognosekraft verschiedener Parameter wie MR-proANP untersucht.
- **ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic):** Mit Hilfe dieser Untersuchung wurde die Darstellung von Sensitivität und Spezifität von MR-proANP und anderen Parametern im Hinblick auf eine Outcome- Vorhersage durchgeführt.
- **Gemischte Modelle (Mixed Models):** Dieses Verfahren verwendet die Patienten als zufällige Effekte, führt Autokorrelationen (AR1-Prozesse) zwischen den wiederholten Messungen am selben Patienten durch und verwendet die Übergänge von einem Schweregrad zum anderen als feste Effekte, versuchsweise auch als zufällige Effekte. Die konkrete Fragestellung hierbei war, ob MR-proANP, PCT oder der SOFA-Score zwischen den einzelnen Inflammationsschweregraden (ACCP/ SCCM-Kriterien) unterscheiden kann.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine demographische Betrachtungen

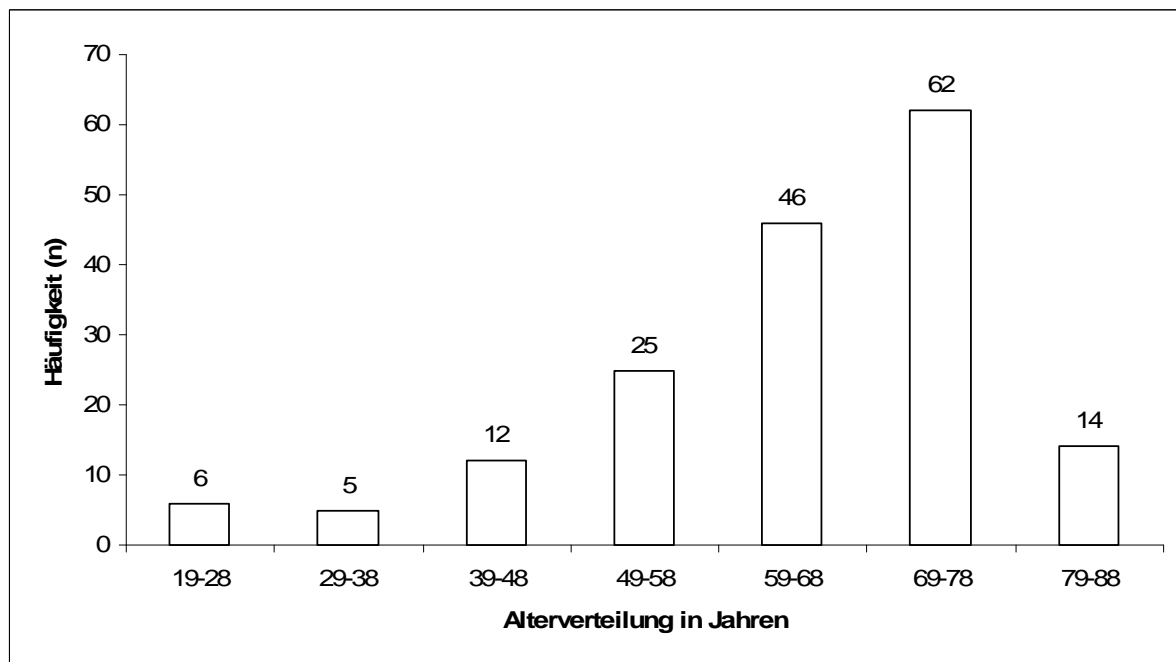
Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 59 Frauen (35 %) und 111 Männern (65 %). Das Alter der Patienten bewegte sich zwischen 18 und 88 Jahren (Median 67 Jahre, 25 % - und 75 % -Quartil 58 bzw. 74 Jahre). Die mittlere Liegedauer auf der Intensivstation betrug 10 Tage. 51 % des Patientenkollektivs lag bis zu 10 Tagen auf der Intensivstation, 66 % bis zu 15 Tagen und 14 % der Patienten verweilten über 30 Tage auf der Station (siehe auch Tabelle 2).

	<b>Median</b>	<b>Minimum - Maximum</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	<b>67</b> (58; 74)	19 - 88
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>75</b> (67; 85)	45 -140
<b>Körpergröße (cm)</b>	<b>170</b> (165; 177)	150 - 190
<b>Liegedauer auf ITS (Tage)</b>	<b>10</b> (5; 22)	2 - 99
<b>APACHE II-Score</b>	<b>16</b> (13; 21)	5 - 40
<b>SAPS II-Score</b>	<b>38</b> (32; 46)	18 - 102

**Tabelle 2:** Demographische Daten des Patientenkollektivs, angegeben ist jeweils der Median, in Klammern das 25 % - und 75 % -Quartil sowie Minimum und Maximum.

Ebenfalls Tabelle 2 zu entnehmen sind Körpergewicht und -größe, sowie der APACHE II- und der SAPS II-Score der Studienpatienten am Aufnahmetag.

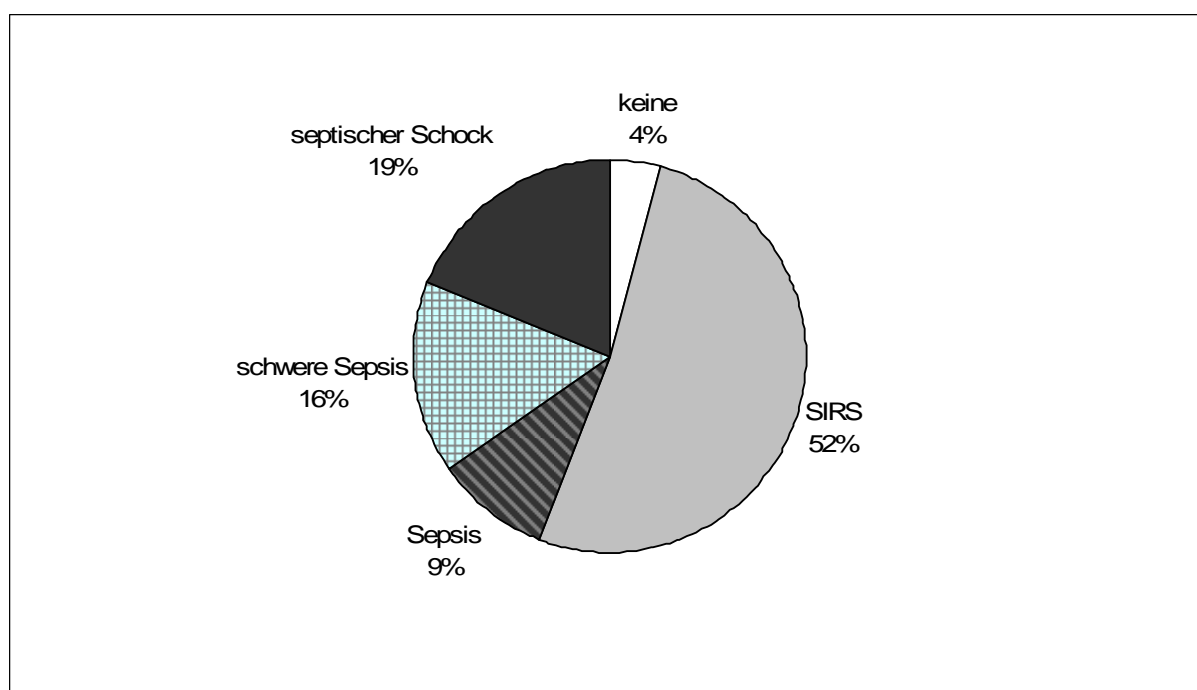
Abbildung 4 zeigt die genaue Altersverteilung des Studienkollektivs. Die Gruppe der 69- bis 78-jährigen war mit 62 Patienten die Größte. Insgesamt betrachtet wird deutlich, dass 80 % der Studienpatienten zwischen 50 und 80 Jahre alt war.



**Abbildung 4:** Altersverteilung des Patientenkollektivs in Lebensjahren, angegeben sind die absoluten Häufigkeiten.

#### 4.1.1 ACCP/ SCCM-Kategorien am ersten Studientag

Bei der Einteilung des Studienkollektivs in die ACCP/ SCCM-Kriterien am ersten Studientag fielen 88 Patienten in die Gruppe „SIRS“, 16 in die Gruppe „Sepsis“, 27 in die Gruppe „schwere Sepsis“ und 32 in die Gruppe „septischer Schock“. Sieben Patienten erfüllten nicht die entsprechenden Kriterien und wurden somit der Gruppe „keine“ (also ohne Inflammationszeichen) zugeordnet. Abbildung 5 stellt die Einteilung der Patienten nach den ACCP/ SCCM-Kriterien am ersten Studientag prozentual dar.

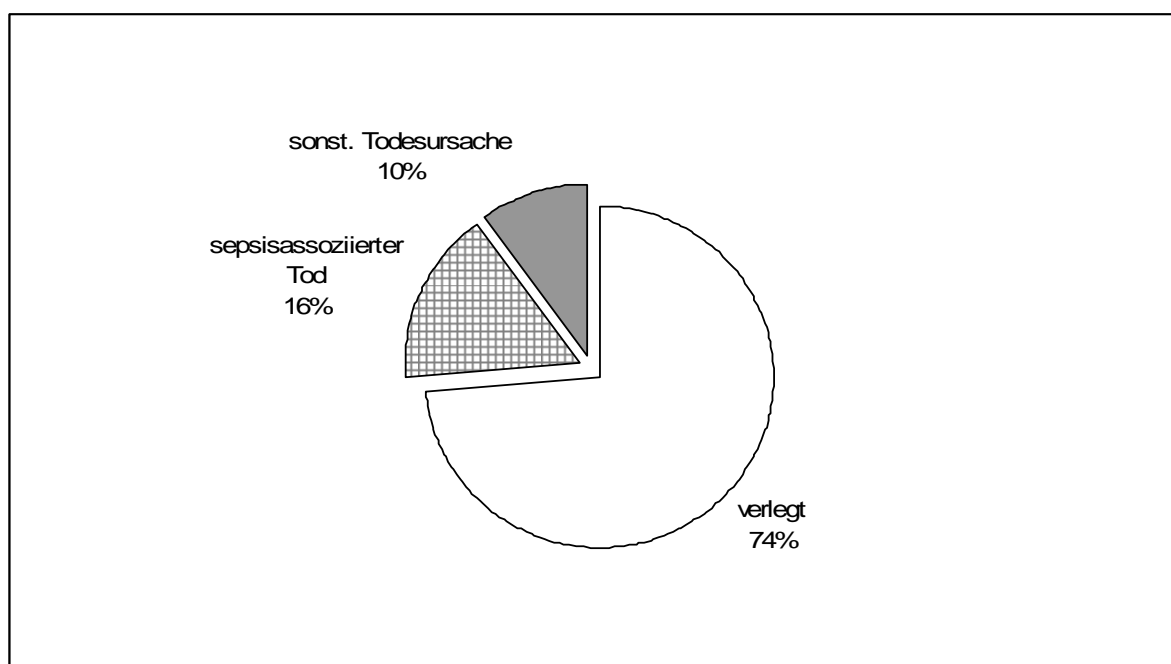


**Abbildung 5:** Patienteneinteilung nach den ACCP/ SCCM-Kriterien jeweils bezogen auf die Klassifikation am ersten Studientag, Angaben in Prozent.

#### 4.1.2 Outcome und Entlassungsart von der Intensivstation

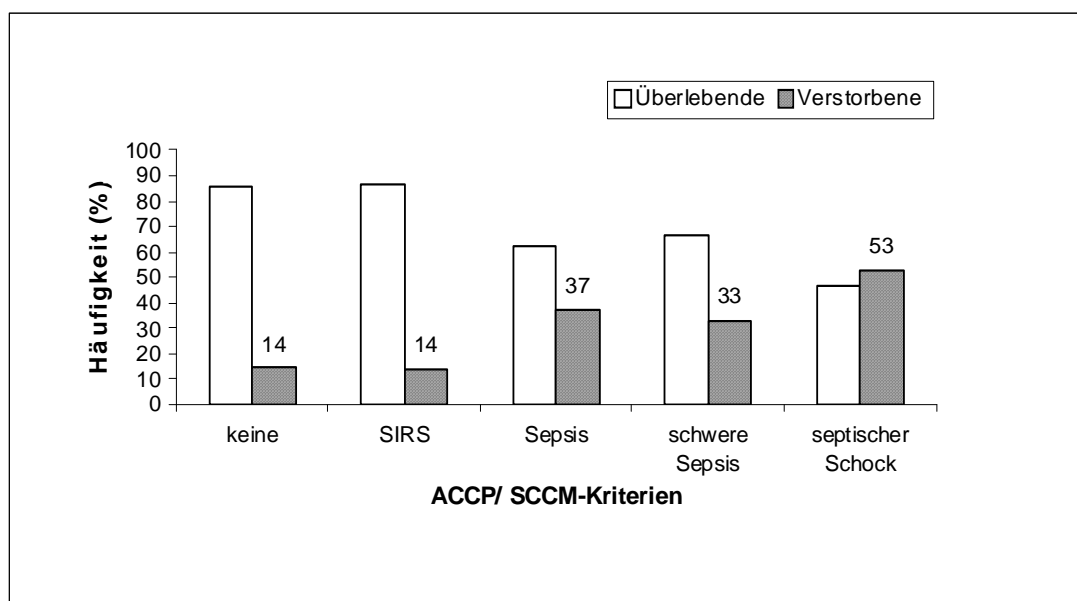
Die Art der Entlassung von der Intensivstation ist in Abbildung 6 dargestellt. Dabei werden Patienten, die von der Intensivstation verlegt werden konnten, von solchen, die auf der ITS an einer sepsisassoziierten Todesursache oder einer sonstigen

Todesursache verstarben, unterschieden. Von den 170 Studienpatienten konnten 125 verlegt werden (74 %), 28 verstarben an den Folgen einer Sepsis (16 %) und 17 verstarben an einer sepsisunabhängigen Todesursache (10 %). Für das Patientenkollektiv ergibt sich damit insgesamt eine Mortalität von etwa 26 %.



**Abbildung 6:** Art der Entlassung von der Intensivstation: verlegte Patienten versus an sepsisassoziierter Ursache Verstorbene versus an sonstiger Todesursache verstorbene Patienten, angegeben ist jeweils der prozentuale Anteil von Gesamt.

Abbildung 7 zeigt jeweils das prozentuale Verhältnis zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten in den einzelnen ACCP/ SCCM-Kategorien des Inflammationsstatus am ersten Studientag. Es wird ersichtlich, dass die Sterblichkeit in der Gruppe „septischer Schock“ mit 53 % am höchsten war, während sie in den Gruppen „keine“ und „SIRS“ jeweils 14 % und in den Kategorien „Sepsis“ und „schwere Sepsis“ 37 % bzw. 33 % betrug. Im Vergleich sind jeweils die Ergebnisse „SIRS“ versus „Sepsis“ ( $p = 0,031$ ), „SIRS“ versus „schwere Sepsis“ ( $p = 0,042$ ) und „SIRS“ versus „septischer Schock“ ( $p < 0,0001$ ) statistisch signifikant.



**Abbildung 7:** Sterblichkeit der Patienten nach ACCP/SCCM-Kriterien (bezogen auf die Klassifikation am ersten Studientag); statistisch signifikant: „SIRS“ versus „Sepsis“ ( $p = 0,031$ ), „SIRS“ versus „schwere Sepsis“ ( $p = 0,042$ ), „SIRS“ versus „septischer Schock“ ( $p < 0,0001$ ).

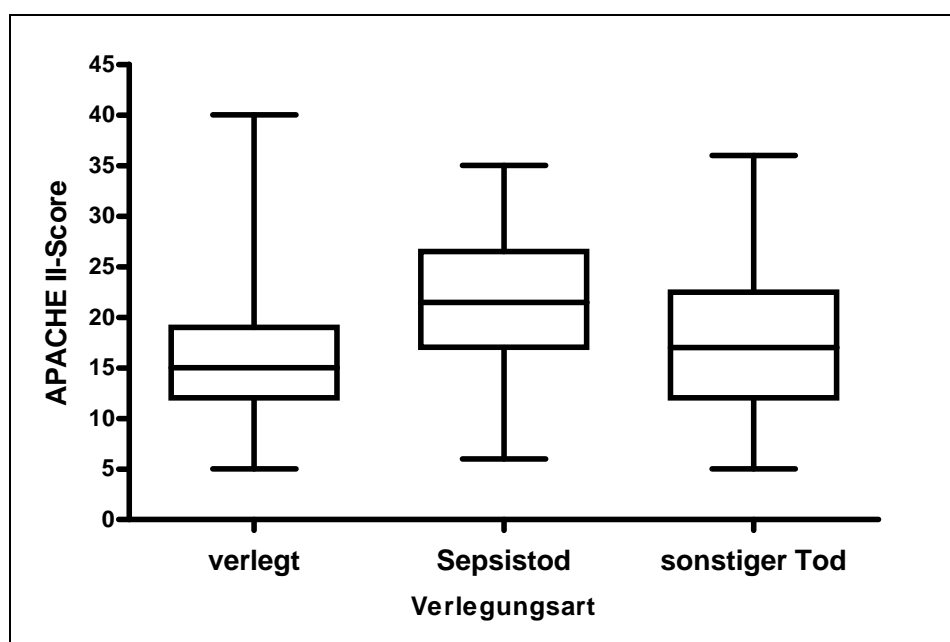
In Tabelle 3 ist die Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs in Zusammenhang mit dem jeweiligen Outcome bezüglich „Überleben“ versus „Versterben“ dargestellt. Frauen zeigten eine schwach signifikant höhere Sterblichkeit als Männer ( $p = 0,049$ ). Es verstarben 36 % der weiblichen Patienten gegenüber 22 % der männlichen Patienten.

	Überlebende	Verstorbene	Statistischer Test
	n (% von Geschlecht)	n (% von Geschlecht)	Chi <sup>2</sup> = 3,86 p = 0,049
Frauen	38 (64)	21 (36)	
Männer	87 (78)	24 (22)	

**Tabelle 3:** Geschlechtsverteilung mit Outcome; n = absolute Häufigkeit, in Klammern Prozent von Geschlecht.

Vergleicht man die Patienten der Gruppen „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ bezüglich ihrer geschlechtsspezifischen Mortalität, so ergibt sich kein Unterschied zwischen Männern und Frauen (42 % versus 40 % Mortalität,  $p = 0,88$ ).

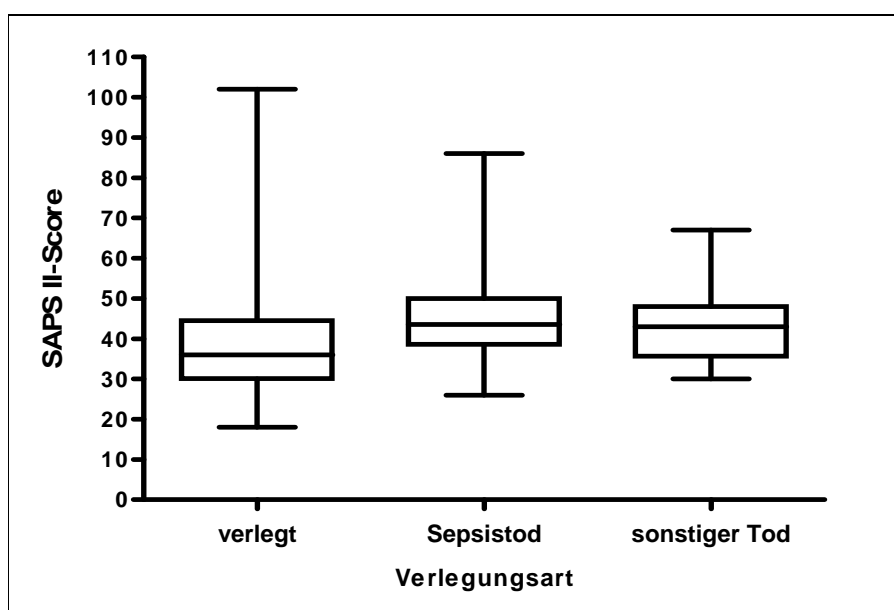
Abbildung 8 zeigt Boxplotdarstellungen der APACHE II-Scores jeweils nach der Art der Verlegung von der Intensivstation („verlegt“ versus „Sepsistod“ versus „sonstige Todesursache“). Die Patienten, die an einer Sepsis verstarben, hatten im Median mit 22 den höchsten APACHE II-Score. Dieses Ergebnis unterscheidet sich statistisch signifikant von der Gruppe der verlegten Patienten (Median = 15;  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 8:** Boxplotdarstellung der APACHE II-Scores nach Art der Entlassung von Intensivstation; signifikante Ergebnisse: Gruppe „verlegt“ vs. „Sepsistod“ ( $p < 0,001$ ), Dunn's multipler Vergleichstest.

Zwischen den Gruppen „verlegt“ und „sonstiger Tod“ sowie zwischen „Sepsistod“ und „sonstiger Tod“ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im APACHE II-Score gefunden werden. Analog hierzu ist in Abbildung 9 der SAPS II-Score jeweils nach der Art der Verlegung von der Intensivstation als Boxplot dargestellt. Statistisch signifikant ist hier ebenfalls nur der Vergleich zwischen verlegten Patienten (Median = 36) und solchen, die an einer Sepsis verstarben (Median = 44,  $p < 0,01$ ).



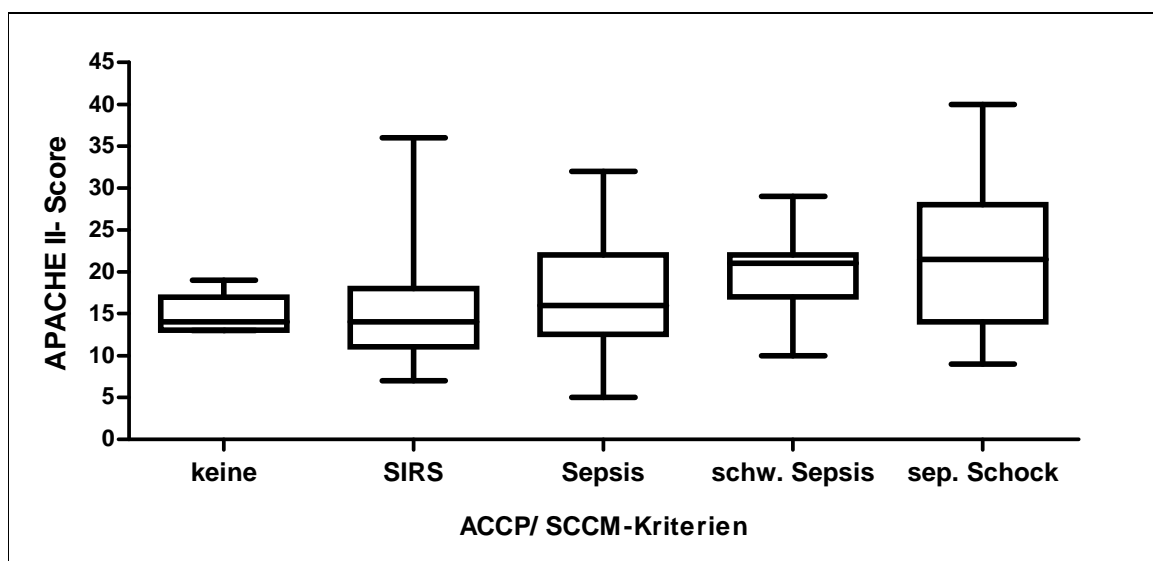


**Abbildung 9:** Boxplotdarstellung der SAPS II-Scores nach Art der Entlassung von Intensivstation, signifikante Ergebnisse: Gruppe „verlegt“ versus „Sepsistod“ ( $p < 0,01$ ), Dunn's multipler Vergleichstest.

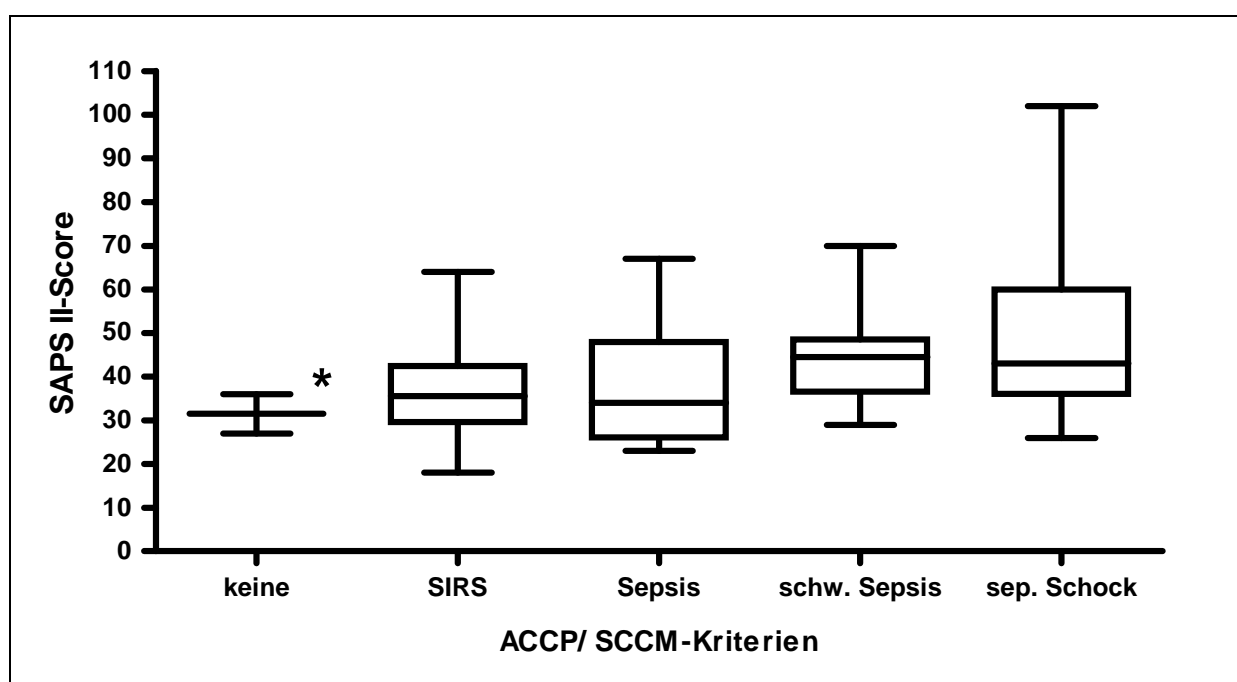
#### 4.1.3 Verteilung von APACHE II- und SAPS II-Score

Die beiden Scoringssysteme „APACHE II“ und „SAPS II“ reflektieren in Form eines Punktwertes die Krankheitsschwere und die daraus resultierende Prognose eines kritisch kranken Patienten.

In Abbildung 10 ist der APACHE II-Score in den einzelnen ACCP/ SCCM-Gruppen (von „keine“ bis „septischer Schock“) als Boxplot dargestellt. Es wird ersichtlich, dass der Score mit zunehmendem Inflammationsgrad im Median zunimmt. Signifikante Unterschiede bestehen jeweils im Vergleich des APACHE II-Scores der Gruppen „SIRS“ versus „schwere Sepsis“ ( $p < 0,01$ ) und „SIRS“ versus „septischer Schock“ ( $p < 0,001$ ). Entsprechend dazu zeigt Abbildung 11 die Verteilung des SAPS II-Scores innerhalb der verschiedenen ACCP/ SCCM-Kategorien von „keine“ bis „septischer Schock“. Statistisch signifikant ist auch hier der Vergleich der Gruppen „SIRS“ versus „schwere Sepsis“ ( $p < 0,05$ ) sowie der Gruppen „SIRS“ versus „septischer Schock“ ( $p < 0,01$ ).



**Abbildung 10:** Boxplotdarstellung der APACHE II-Scores nach den ACCP/ SCCM-Kriterien bezogen auf den ersten Studientag, statistisch signifikant ist der Vergleich „SIRS“ versus „schwere Sepsis“ ( $p < 0,01$ ) und „SIRS“ versus „septischer Schock“ ( $p < 0,001$ ), Dunn's multipler Vergleichstest.



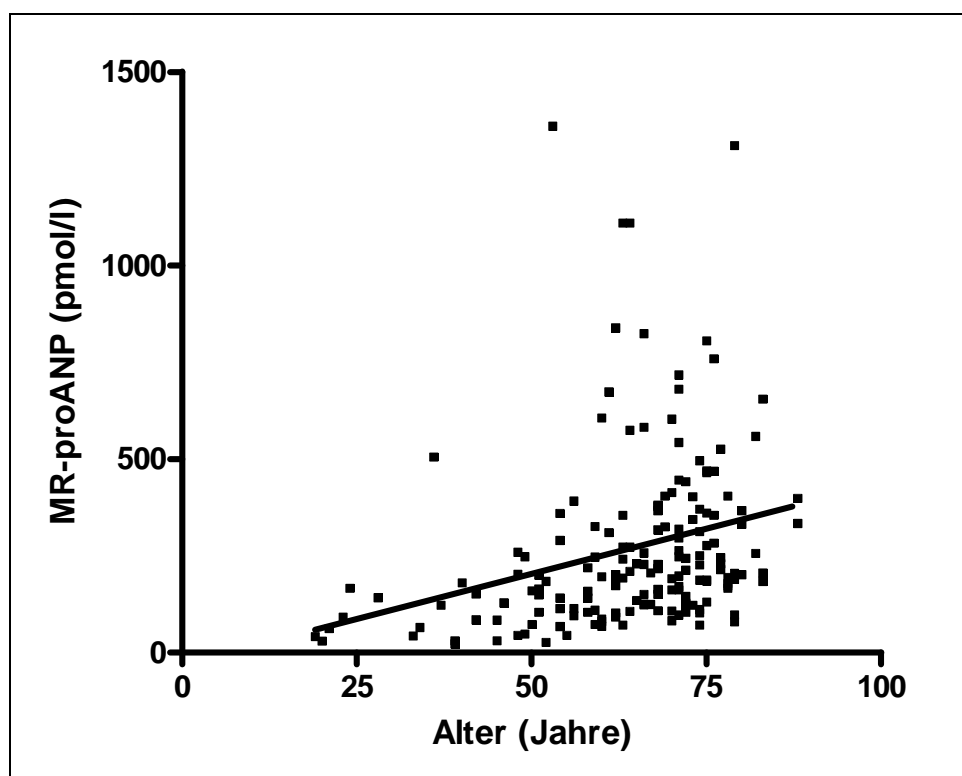
**Abbildung 11:** Boxplotdarstellung der SAPS II-Scores in den einzelnen ACCP/ SCCM-Kategorien bezogen auf den ersten Studientag, signifikante Unterschiede bestehen zwischen den Gruppen: „SIRS“ und „schwere Sepsis“ ( $p < 0,05$ ), sowie „SIRS“ und „septischer Schock“ (Dunn's multipler Vergleichstest), mit Stern (\*) gekennzeichnet: nicht verwertbar bei zu wenig Messpunkten.

## 4.2 MR-proANP unter demographischen Gesichtspunkten

### 4.2.1 Alter und Geschlecht

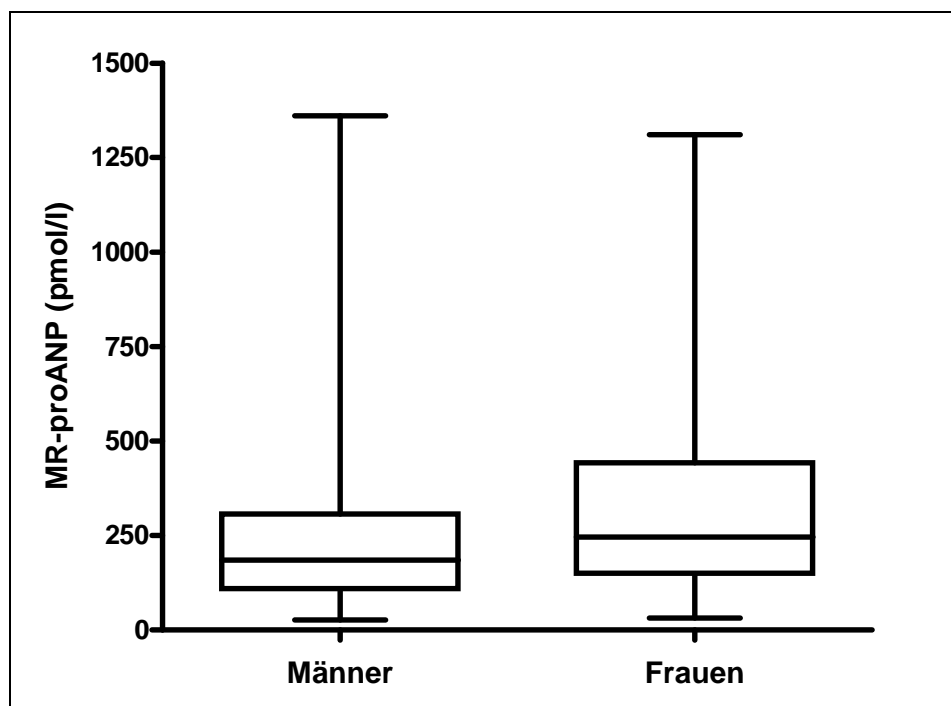
Korreliert man das Alter der Studienpatienten mit der Höhe des MR-proANP-Plasmaspiegels, so erhält man einen Koeffizienten von  $r = 0,1834$  ( $p = 0,017$ ).

Abbildung 12 stellt diesen Zusammenhang als Punktdiagramm mit Regressionsgeraden grafisch dar. Man erkennt eine Zunahme des MR-proANP-Spiegels mit steigendem Alter der Patienten.



**Abbildung 12:** Korrelation von MR-proANP am ersten Studientag mit dem Patientenalter ( $r = 0,1834$ ;  $p = 0,017$ ).

In der Studie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,0125$ ) des MR-proANP-Spiegels zwischen Männern und Frauen gefunden (siehe Abbildung 13).



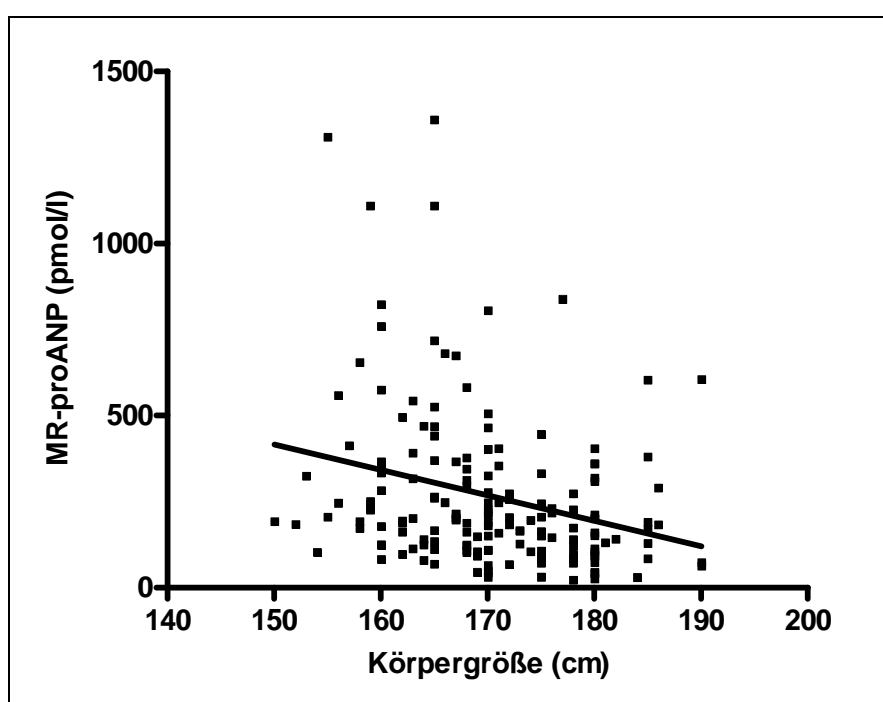
**Abbildung 13:** Boxplotdarstellung des MR-proANP-Spiegels am ersten Studientag in Abhängigkeit vom Geschlecht ( $p = 0,0125$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Der MR-proANP-Spiegel der weiblichen Studienpatienten lag im Median mit 246 pmol/l (25 % - und 75 % -Quartil jeweils 149 und 442 pmol/l) über dem medianen Plasma-spiegel von 184 pmol/l der männlichen Patienten (108,5 bzw. 318 pmol/l).

#### 4.2.2 Körpergröße, Gewicht und body mass index (BMI)

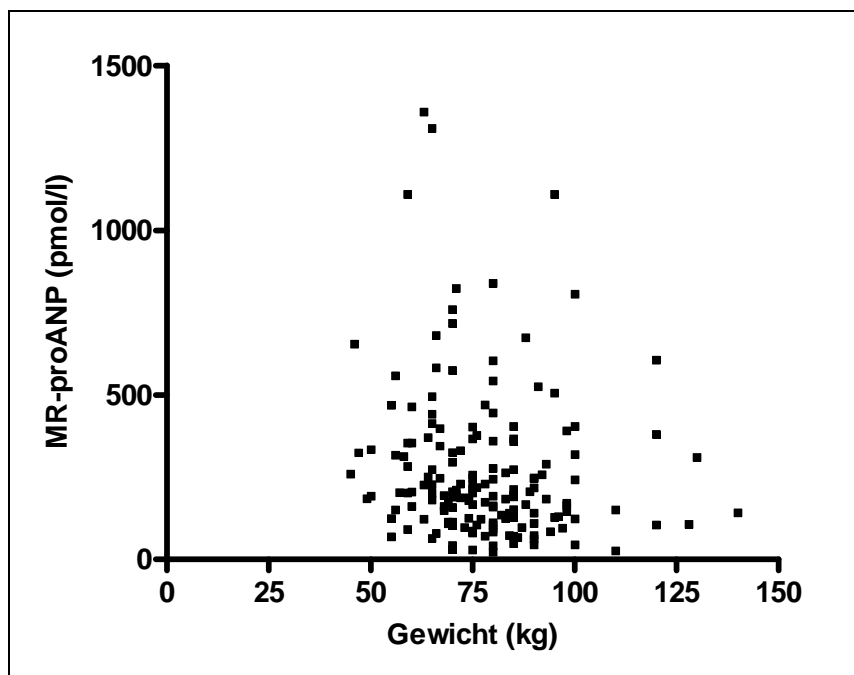
Im Folgenden sind die Zusammenhänge von MR-proANP jeweils mit der Körpergröße (Abbildung 14), dem Körpergewicht (Abbildung 15) und dem BMI (Abbildung 16) der Studienpatienten als Punktdiagramme dargestellt (im Falle einer statistisch signifikanten Korrelation ist eine Regressionsgerade eingezeichnet).

In der vorliegenden Arbeit konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Körpergröße der Patienten und ihrem MR-proANP-Spiegel nachgewiesen werden. Dabei korrelierte die Körpergröße umgekehrt proportional mit dem MR-proANP-Spiegel ( $r = -0,163$ ;  $p = 0,035$ ).

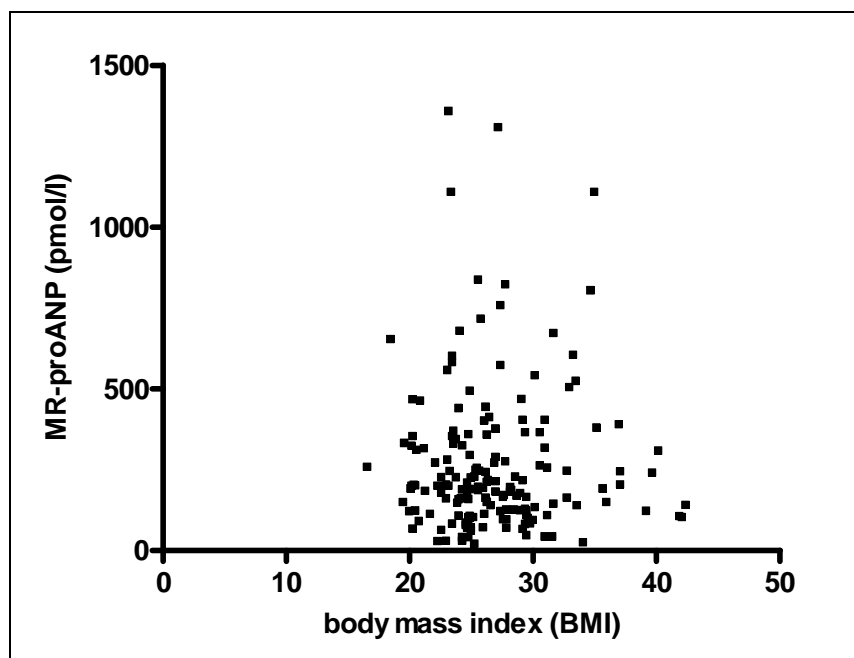


**Abbildung 14:** Korrelation der Körpergröße mit MR-proANP am ersten Studientag ( $r = -0,163$ ;  $p = 0,035$ ).

Im Hinblick auf das Körpergewicht, sowie den body mass index konnte keine signifikante Korrelation mit MR-proANP gefunden werden.



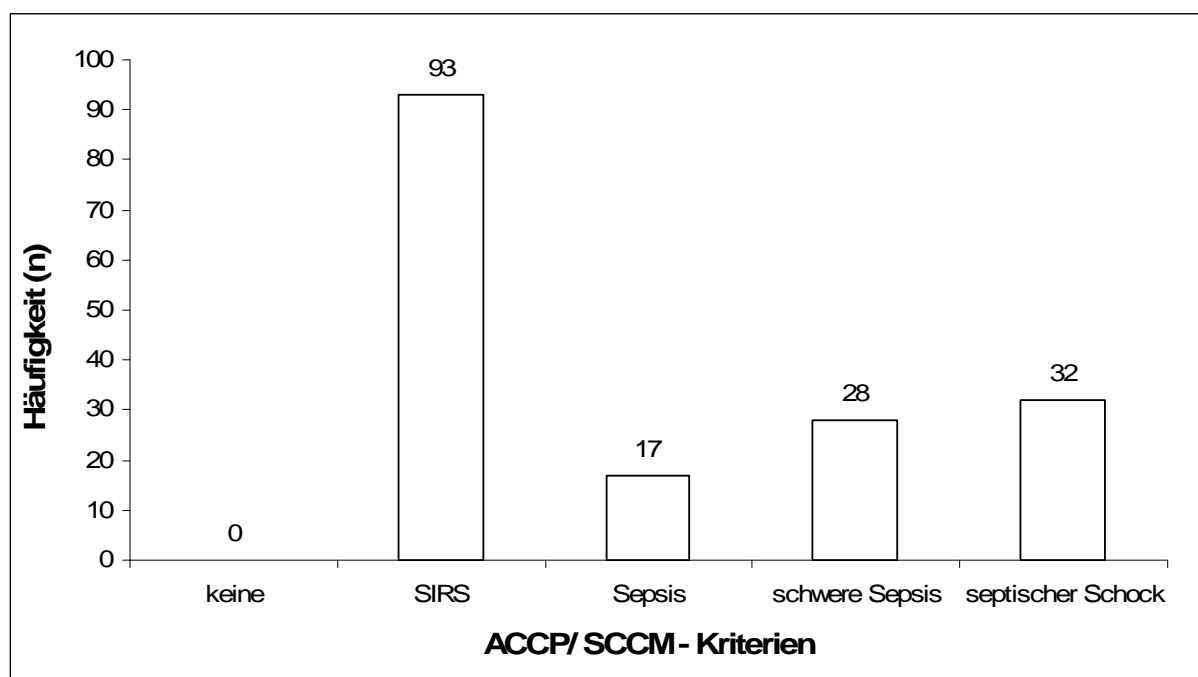
**Abbildung 15:** Korrelation des Körpergewichts mit MR-proANP am ersten Studientag ( $p = 0,355$ ).



**Abbildung 16:** Korrelation des body mass index (BMI) mit MR-proANP am ersten Studientag ( $p = 0,99$ ).

### 4.3 Vergleich der Patienten bezüglich ihrer Inflammationsursache

Nachdem sich die bisherigen Auswertungen auf die Patientenklassifikationen nach den ACCP/ SCCM-Kriterien am ersten Studientag bezogen, wird im Folgenden jeweils der erste Inflammationstag jedes Patienten betrachtet (siehe Abbildung 17 und Abschnitt 3.3.2).



**Abbildung 17:** Patienteneinteilung nach den ACCP/ SCCM-Kriterien jeweils bezogen auf die Klassifikation am ersten Inflammationstag.

Um einen Vergleich zwischen Patienten mit reiner Inflammation und solchen mit Inflammation durch Infektion vornehmen zu können, wurde das Patientenkollektiv in die zwei Gruppen „SIRS“ (Inflammation ohne Infektion, 93 Patienten) und „Sepsis“ (Inflammation plus Infektion, 77 Patienten) unterteilt. Dabei sind die ACCP/ SCCM-Gruppen „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ jeweils unter „Sepsis“ subsumiert.

In Tabelle 4 ist ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Häufigkeit einer Sepsis dargestellt. Frauen hatten mit 54 % häufiger eine Sepsis als Männer mit 41 %. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant ( $p = 0,088$ ).

	<b>SIRS</b>	<b>Sepsis</b>	<b>Statistik</b>
<b>männlich (%)</b>	66 (59)	45 (41)	$\chi^2 = 2,917$
<b>weiblich (%)</b>	27 (46)	32 (54)	$p = 0,088$

**Tabelle 4:** Erster Inflammationstag „SIRS“ versus „Sepsis“, Variable: Geschlecht, in Klammern Prozent von Geschlecht.

Bei der Untersuchung der Altersabhängigkeit einer Sepsis (siehe Tabelle 5) stellte sich allein in der weiblichen Subgruppe ein signifikantes Ergebnis dar ( $p = 0,011$ ). Das Alter von weiblichen Studienpatienten war in der „SIRS“-Gruppe mit 74 Jahren (Median) signifikant höher als in der „Sepsis“-Gruppe mit 63,5 Jahren (Median).

	<b>n</b>	<b>SIRS</b>	<b>Sepsis</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b> (Jahre)	170	69 (58; 74)	66 (55; 71,5)	0,255
<b>Alter m</b> (Jahre)	111	65 (54; 71)	66 (56; 71)	0,842
<b>Alter w</b> (Jahre)	59	74 (69,5; 77)	63,5 (52,5; 75)	0,011*
<b>Größe</b> (cm)	169	170 (163,5; 177)	170 (165; 177,5)	0,789
<b>Gewicht</b> (kg)	170	76 (68,5; 85)	75 (66; 89,5)	0,976
<b>BMI</b>	169	26 (23,4; 29,2)	25,9 (23,3; 30)	0,693

**Tabelle 5:** Erster Inflammationstag „SIRS“ versus „Sepsis“, Variablen: Alter (unterteilt nach Geschlecht), Größe, Gewicht und body mass index (BMI), angegeben ist jeweils der Median sowie in Klammern das 25 % - und 75 % -Quartil, statistisch signifikante Ergebnisse sind mit Stern (\*) markiert.



Größe, Gewicht und body mass index (BMI) waren zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ nicht signifikant verschieden (siehe auch Tabelle 5).

Das Outcome der Studienpatienten hinsichtlich „Überleben“ versus „Nichtüberleben“ (dargestellt in Tabelle 6), war in den beiden Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ hoch signifikant verschieden ( $p < 0,001$ ). Bezogen auf den ersten Inflammationstag gab es in der Gruppe „SIRS“ eine Sterblichkeit von 14 %, wohingegen in der Gruppe „Sepsis“ knapp 43 % der Patienten verstarben.

		<b>SIRS</b>	<b>Sepsis</b>	<b>Statistik</b>
<b>Überleben</b>	n (%)	80 (86)	44 (57)	Chi <sup>2</sup> = 17,799 p < 0,001
<b>Nichtüberleben</b>	n (%)	13 (14)	33 (43)	

**Tabelle 6:** Erster Inflammationstag „SIRS“ versus „Sepsis“, Variable: Outcome, in Klammern prozentualer Anteil.

In Tabelle 7 erkennt man einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der Art der Zuweisung auf die Intensivstation und der Zuordnung zu einer der beiden Inflammationskategorien ( $p < 0,001$ ). Nach einem Noteingriff entwickelten 53 % der Patienten eine Sepsis, bei einem nichtoperativen Notfall 84 % und nach einem Elektiveingriff 16 %.

<b>Zuweisungsart</b>		<b>SIRS</b>	<b>Sepsis</b>	<b>Statistik</b>
<b>Noteingriff</b>	n (%)	37 (47)	41 (53)	Chi <sup>2</sup> = 40,844 p < 0,001
<b>elektiver Eingriff</b>	n (%)	51 (84)	10 (16)	
<b>nicht operativer Notfall</b>	n (%)	5 (16)	26 (84)	

**Tabelle 7:** Erster Inflammationstag „SIRS“ versus „Sepsis“, Variable: Art der Zuweisung auf die ITS, in Klammern prozentualer Anteil.

In unserem Patientenkollektiv bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang jeweils zwischen APACHE II- und SAPS II-Score und der Einteilung in eine der beiden Inflammationsklassen „SIRS“ oder „Sepsis“. Beide Scores waren in der Gruppe „Sepsis“ im Median höher als in der Gruppe „SIRS“ (siehe Tabelle 8).

Score	n	SIRS	Sepsis	p-Wert
<b>Apache II</b>	169	14 (12; 18)	20 (14; 24)	< 0,001
<b>SAPS II</b>	130	35 (30; 42)	41 (36; 51)	< 0,001

**Tabelle 8:** Erster Inflammationstag „SIRS“ versus „Sepsis“, Variablen: Apache II- und SAPS II-Score, angegeben ist jeweils der Median, in Klammern das 25 % - und 75 % -Quartil.

	n	SIRS	Sepsis	p-Wert
<b>PCT</b> (ng/ml)	148	2,2 ± 4,4 (2,6)	4,4 ± 4,9 (4,0)	0,017
<b>CRP</b> (mg/l)	157	43,9 ± 3,2 (53,4)	121,6 ± 2,2 (162)	<0,001
<b>Laktat</b> (mmol/l)	170	3,6 ± 2,2 (3,1)	2,6 ± 2,0 (2,4)	0,007
<b>Kreatinin</b> (µmol/l)	168	127,2 ± 1,6 (125,5)	163,1 ± 1,9 (169)	0,005
<b>MAP</b> (mmHg)	170	61 ± 1,0 (61)	61,8 ± 1,2 (62)	0,05
<b>Adrenalin</b> (µg/kg/min)	166	(0,023)	(0,01)	<0,001
<b>Noradrenalin</b> (µg/kg/min)	166	(0,12)	(0,215)	0,013

**Tabelle 9:** Erster Inflammationstag „SIRS“ versus „Sepsis“, Variablen: Labor- und Herz-Kreislaufparameter, Daten als geometrisches Mittel ± geometrische Standardabweichung, in Klammern Median.

Von sämtlichen gemessenen Labor- und Herz- Kreislaufparametern waren CRP, PCT, Kreatinin, Laktat, Adrenalin, Noradrenalin dosierung und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) signifikant verschieden zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ (siehe Tabelle 9). Sowohl die Herzfrequenz, die Körpertemperatur, das Gesamtbilirubin, die

Leukozyten- und Thrombozytenzahl als auch die Dobutamin- und Vasopressindosierungen der Patienten waren am ersten Inflammationstag in den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ nicht signifikant zu unterscheiden.

Tabelle 10 zeigt einen signifikanten Unterschied in der SOFA-Subgruppe „Beatmung“ bezüglich der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“. Dabei mussten in der Gruppe „Sepsis“ 92 % der Patienten beatmet werden, in der Gruppe „SIRS“ dagegen nur 71 % ( $p < 0,001$ ).

SOFA-Beatmung		SIRS	Sepsis	Statistik
ja	n (%)	66 (71)	71 (92)	Chi <sup>2</sup> = 12,148 p < 0,001
nein	n (%)	27 (29)	6 (8)	

**Tabelle 10:** Erster Inflammationstag „SIRS“ versus „Sepsis“, Variable: SOFA-Beatmung „ja“ versus „nein“, angegeben sind absolute Häufigkeiten, in Klammern prozentualer Anteil.

Entsprechend wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen Katecholamingabe (Katecholamine „ja“ versus „nein“) und der Zuordnung zu einer der beiden Inflammationsgruppen untersucht. Nur bei der Adrenalingabe (siehe Tabelle 11) war ein signifikanter Zusammenhang nachweisbar ( $p < 0,001$ ). So wurden in der „SIRS“-Gruppe 59 % der Patienten mit Adrenalin behandelt, in der „Sepsis“-Gruppe nur knapp 12 %.

Adrenalingabe		SIRS	Sepsis	Statistik
ja	n (%)	55 (59)	9 (12)	Chi <sup>2</sup> = 40,405 p < 0,001
nein	n (%)	38 (41)	68 (88)	

**Tabelle 11 :** Erster Inflammationstag „SIRS“ versus „Sepsis“, Variable: Adrenalingabe „ja“ versus „nein“, angegeben sind absolute Häufigkeiten, in Klammern prozentualer Anteil.

#### 4.3.1 Mittregionales proANP in den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“

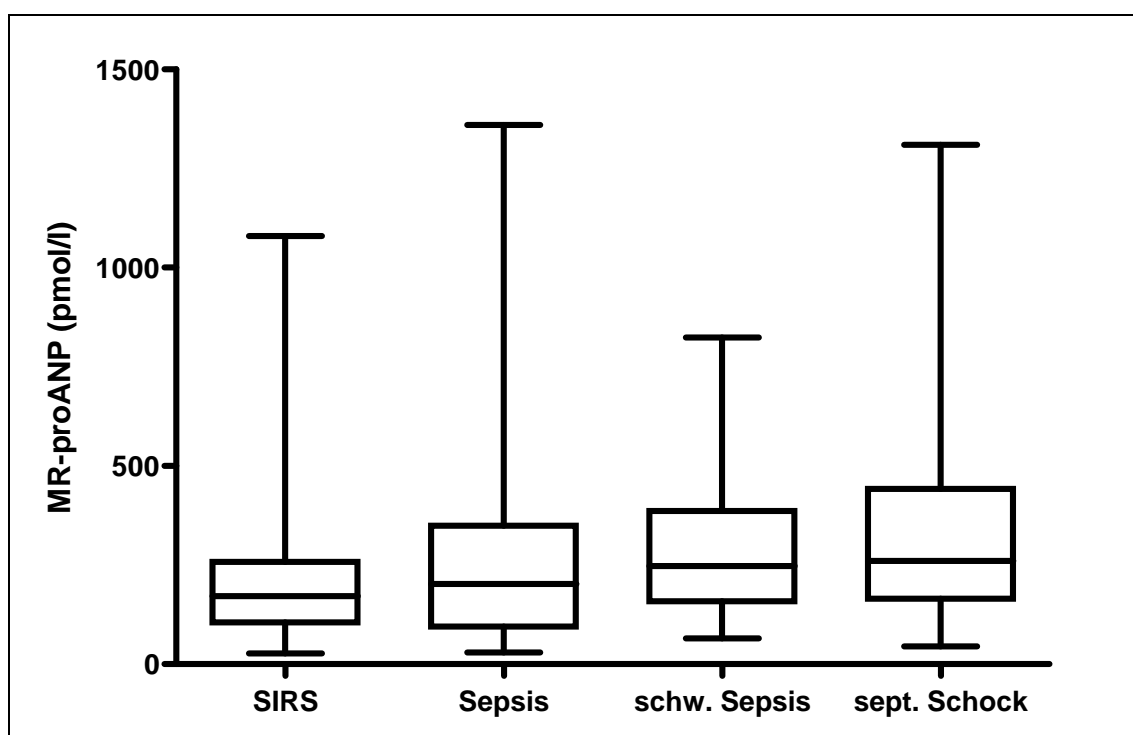
In Tabelle 12 wurde der Frage nach einem Unterschied des MR-proANP-Plasmaspiegels in den beiden Inflammationsgruppen „SIRS“ und „Sepsis“ nachgegangen.

	n	SIRS	Sepsis	p-Wert
<b>MR-proANP</b>	169	171,7 ± 2,2 (172,5)	248,1 ± 2,1 (246)	0,001

**Tabelle 12:** Erster Inflammationstag „SIRS“ versus „Sepsis“, Variablen: MR-proANP, angegeben ist jeweils das geometrische Mittel ± geometrische Standardabweichung, in Klammern der Median.

Hierbei ließ sich eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen nachweisen ( $p = 0,001$ ). In der Gruppe „SIRS“ wurde ein MR-proANP von  $171,7 \pm 2,2$  pmol/l gemessen, in der Gruppe „Sepsis“ hingegen  $248,1 \pm 2,1$  pmol/l (jeweils geometrisches Mittel ± geometrische Standardabweichung). Die Medianwerte betrugen 172,5 versus 246 pmol/l für die Gruppen „SIRS“ respektive „Sepsis“. Der Plasmaspiegel von MR-proANP war somit bei den Patienten mit Inflammation, hervorgerufen durch eine Infektion (hier „Sepsis“) signifikant höher als bei Patienten mit einer Inflammation anderer (nichtinfektiöser) Ursache („SIRS“).

Betrachtet man die (seit Abschnitt 4.3) unter „Sepsis“ subsumierten ACCP/ SCCM-Kategorien bezüglich der MR-proANP-Werte getrennt voneinander, so erhält man das folgende Ergebnis: Der MR-proANP-Spiegel unterschied sich im Median zwischen den Gruppen „SIRS“, „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“. Statistisch signifikant war jedoch jeweils nur der Vergleich des MR-proANP-Spiegels der Kategorien „SIRS“ versus „schwere Sepsis“ ( $p < 0,05$ ) sowie „SIRS“ versus „septischer Schock“ ( $p < 0,01$ ). In Abbildung 18 ist dieser Zusammenhang abermals als Boxplotdiagramm dargestellt.



**Abbildung 18:** Boxplotdarstellung von MR-proANP nach den ACCP/ SCCM-Kriterien am ersten Infflammationstag, signifikante Unterschiede: „SIRS“ versus „schwere Sepsis“ ( $p < 0,05$ ) und „SIRS“ versus „septischer Schock“ ( $p < 0,01$ ), Dunn's multipler Vergleichstest.

## 4.4 Krankheitsschwere und -Verlauf

### 4.4.1 Labor- und Organfunktionsparameter

Im Folgenden (Tabelle 13) sind die Korrelationen von MR-proANP (logarithmiert) mit diversen Laborwerten sowie mit Organfunktionsparametern bezogen auf den ersten Inflammationstag dargestellt. Bestimmte Größen, wie MR-proANP, wurden in diesem Falle logarithmiert, um eine Normalverteilung zu erhalten. Statistisch signifikante Korrelationen sind mit einem Stern (\*) gekennzeichnet. MR-proANP war mit der Leukozytenzahl, mit Prokalzitonin, Kreatinin sowie der Katecholamindosierung (Noradrenalin und Adrenalin) assoziiert. Sowohl die Körpertemperatur und CRP als auch Bilirubin korrelierten nicht statistisch signifikant mit dem MR-proANP-Plasmaspiegel.

	<b>In MR-proANP (pmol/l)</b>
<b>Temperatur (°C)</b>	-0.073 (p = 0,344)
<b>In CRP (mg/l)</b>	0.141 (p = 0,072)
<b>Leukozyten (Gp/l)</b>	0.202* (p = 0,008)
<b>Prokalzitonin (ng/ml)</b>	0.330* (p = 0,000)
<b>In Bilirubin gesamt (µmol/l)</b>	0.073 (p = 0,342)
<b>In Kreatinin (µmol/l)</b>	0,593* (p = 0,000)
<b>Adrenalin Dosis (µg/kg/min)</b>	0,250* (p = 0,001)
<b>Noradrenalin Dosis (µg/kg/min)</b>	0,200* (p = 0,009)

**Tabelle 13:** Pearson Korrelationen von In MR-proANP mit verschiedenen Labor- und Organfunktionsparametern am ersten Inflammationstag, statistisch signifikante Korrelationen sind mit einem Stern (\*) gekennzeichnet, In: natürlicher Logarithmus.

#### 4.4.2 Multiple Regression

In den Tabellen 14 und 15 sind die Ergebnisse einer multiplen Regressionsanalyse dargestellt. Es wurde eine schrittweise Vorwärtsselektion der Variablen aus Tabelle 13 durchgeführt. In Tabelle 14 gibt das adjustierte  $r^2$  jeweils an, zu welchem Prozentsatz sich die Varianz im Ausgangswert des betrachteten neuen Parameters MR-proANP aus den bereits ins Modell eingeschlossenen Größen erklären lässt. Tabelle 15 zeigt, welche Einflussgrößen sich nach dem jeweiligen Schritt im Modell befinden. Die p-Werte geben zusammen mit den partiellen Betakoeffizienten ein Bild von dem eigenständigen Erklärungswert der Variablen an MR-proANP. Im Falle von MR-proANP werden in dem Modell nur Kreatinin und die Adrenalin dosierung ausgewählt. Das heißt, nur Kreatinin und die Adrenalin dosierung haben rechnerisch jeweils einen unabhängigen Einfluss auf die Höhe des MR-proANP-Plasmaspiegels.

Modell	$r^2$	$r^2$ (adjustiert)	Standardfehler	Änderung von $r^2$	p
1	0,352	0,348	0,649	0,352	0,001
2	0,371	0,363	0,642	0,019	0,029

**Tabelle 14:** Multiple Regressionsanalyse: 1) Prädiktoren: ln Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ), 2) Prädiktoren: ln Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ) und Adrenalin Dosis ( $\mu\text{g/kg/min}$ ), die dargestellten Ergebnisse sind statistisch signifikant.

Modell		$\beta$	Standardfehler	p	95 % Konfidenzintervall
1	(Konstante)	1,111	0,454	0,016	0,214 - 2,007
	ln Krea ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,850	0,091	0,000	0,670 - 1,030
2	(Konstante)	1,253	0,453	0,006	0,358 - 2,148
	ln Krea ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,811	0,092	0,000	0,630 - 0,992
	Adrenalin Dosis ( $\mu\text{g/kg/min}$ )	0,964	0,437	0,029	0,101 - 1,826

**Tabelle 15:** Multiple Regressionsanalyse, abhängige Variable: ln MR-proANP (pmol/l), ln: natürlicher Logarithmus, die dargestellten Ergebnisse sind statistisch signifikant.

#### 4.4.3 Korrelationen von MR-proANP mit der Krankheitsschwere

In den Tabellen 16 und 17 sind die Assoziationen der SOFA-Teilscores sowie von MR-proANP und PCT jeweils mit dem Krankheitsschweregrad (schwere Sepsis oder septischer Schock „ja“ versus „nein“) im Verlauf dargestellt. Sämtliche SOFA-Teilscores sind statistisch signifikant mit der Erkrankungsschwere korreliert (Tabelle 16). Den größten Korrelationskoeffizienten zeigt der SOFA-Gesamtscore ( $r = 0,391$ ).

	Kriterien für schwere Sepsis/ septischer Schock
<b>SOFA Score</b> (n = 1933)	0,391
<b>SOFA Kreislauf</b> (n = 1987)	0,283
<b>SOFA Respiration</b> (n = 1968)	0,237
<b>SOFA Niere</b> (n = 1988)	0,210
<b>SOFA Gerinnung</b> (n = 1982)	0,196
<b>SOFA Leber</b> (n = 1960)	0,188
<b>SOFA ZNS</b> (n = 1987)	0,175

**Tabelle 16:** Nichtparametrische Korrelation (Pearson) des SOFA-Scores mit dem Krankheitsschweregrad (schwere Sepsis/ septischer Schock „ja“ versus „nein“),  $p < 0,01$ .

	Kriterien für schwere Sepsis/ septischer Schock
<b>In PCT</b> (ng/ml) n = 1925	0.259*
<b>In MR-proANP</b> (pmol/l) n = 1987	0.143*

**Tabelle 17:** Nichtparametrische Korrelation (Kendall Tau) von In MR-proANP und In PCT mit dem Krankheitsschweregrad (schwere Sepsis/ septischer Schock „ja“ versus „nein“)  $p < 0,01$ ; In: natürlicher Logarithmus.



Auch MR-proANP und PCT sind (wiederum logarithmiert, um eine Normalverteilung zu erhalten) signifikant mit der Krankheitsschwere korreliert (siehe Tabelle 17). Ln MR-proANP hat einen Korrelationskoeffizienten von  $\tau = 0,143$  und Ln PCT von  $\tau = 0,259$  jeweils mit der Krankheitsschwere.

In Tabelle 18 handelt es sich um die nichtparametrische Korrelation (Kendall Tau) jeweils von Ln MR-proANP und vergleichend Ln PCT mit den SOFA-Teilscores. Statistisch signifikante Ergebnisse sind mit einem Stern (\*) gekennzeichnet. Man erkennt, dass bis auf den ZNS-Score alle SOFA-Teilscores statistisch signifikant mit PCT korreliert sind und bis auf den Leber- und ZNS-Score sämtliche SOFA-Teilscores mit MR-proANP signifikant korreliert sind.

	<b>Ln PCT</b>	<b>Ln MR-proANP</b>
<b>SOFA-Score</b>	0,422* ( $p = 0,000$ ) $n = 1874$	0,279* ( $p = 0,000$ ) $n = 1932$
<b>SOFA-Kreislauf</b>	0,335* ( $p = 0,000$ ) $n = 1925$	0,124* ( $p = 0,000$ ) $n = 1986$
<b>SOFA-Respiration</b>	0,075* ( $p = 0,000$ ) $n = 1905$	0,065* ( $p = 0,000$ ) $n = 1967$
<b>SOFA-Niere</b>	0,404* ( $p = 0,000$ ) $n = 1925$	0,494* ( $p = 0,000$ ) $n = 1987$
<b>SOFA-Gerinnung</b>	0,336* ( $p = 0,000$ ) $n = 1919$	0,242* ( $p = 0,000$ ) $n = 1981$
<b>SOFA-Leber</b>	0,205* ( $p = 0,000$ ) $n = 1900$	0,022 ( $p = 0,211$ ) $n = 1959$
<b>SOFA-ZNS</b>	0,015 ( $p = 0,404$ ) $n = 1924$	0,000 ( $p = 0,988$ ) $n = 1986$

**Tabelle 18:** Nichtparametrische Korrelation (Kendall Tau) der SOFA-Teilscores mit Ln MR-proANP und Ln PCT, mit Stern (\*) markiert: statistisch signifikante Ergebnisse, Ln: natürlicher Logarithmus.

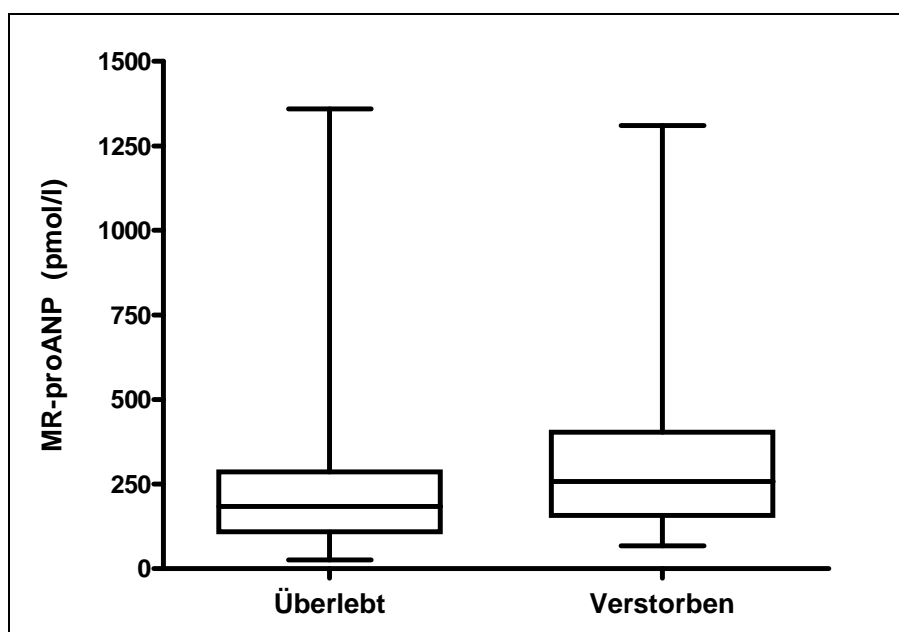
## 4.5 Outcome und Prognose

### 4.5.1 Verteilung der Liegezeiten in Abhängigkeit von MR-proANP

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv ging eine Verdoppelung des MR-proANP-Wertes mit einer Verkürzung der Liegedauer auf Intensivstation um 11 % einher. Mit einem p- Wert von 0,058 ist dieses Ergebnis jedoch nicht statistisch signifikant.

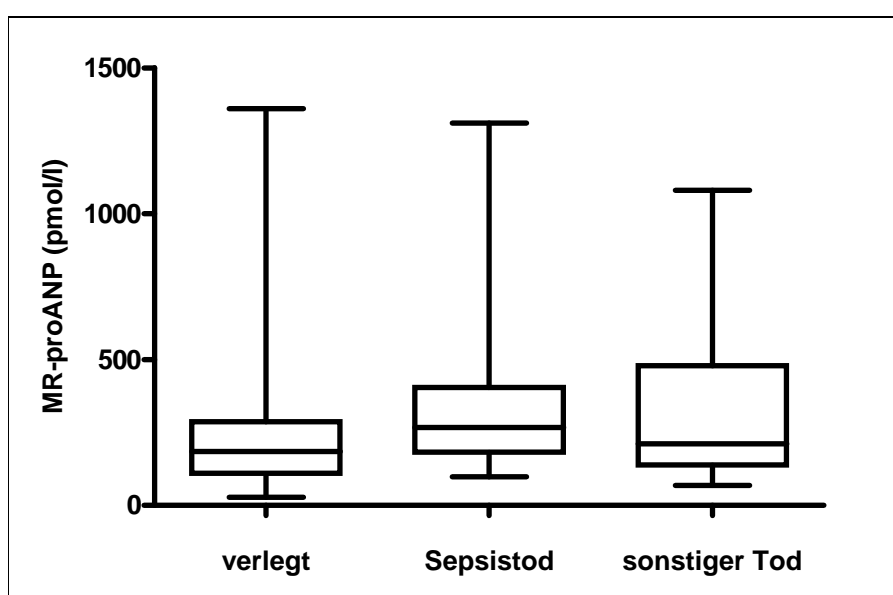
### 4.5.2 MR-proANP und Outcome

In Abbildung 19 ist der MR-proANP-Spiegel in Anhängigkeit vom Outcome der Patienten als Boxplotdiagramm dargestellt. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen ( $p = 0,0033$ ). Die Patienten, die von der Intensivstation verlegt werden konnten, hatten im Median einen MR-proANP-Spiegel von 184,5 pmol/l (25 % - und 75 % -Quartil 108,5 und 156,5 pmol/l), wohingegen auf der ITS verstorben Patienten Medianwerte von 258,5 pmol/l (156,5 und 404 pmol/l) zeigten.



**Abbildung 19:** Boxplotdiagramm von MR-proANP-Spiegel am ersten Inflammationstag nach dem Outcome (Überleben versus Nichtüberleben),  $p = 0,0033$ .

Abbildung 20 unterteilt die verstorbenen Patienten nach der Todesursache bezüglich „sepsisassoziierter Tod“ und „sonstige Todesursache“ (dargestellt als Boxplotdiagramm). MR-proANP unterschied sich in den drei Gruppen statistisch signifikant. Im Einzelnen sind jedoch nur die MR-proANP-Werte zwischen den verlegten Patienten und den Patienten mit einer sepsisassozierten Todesursache signifikant verschieden ( $p < 0,05$ ). Tabelle 19 zeigt die jeweiligen medianen MR-proANP-Werte sowie die zugehörigen 25 % - und 75 % -Quartile aus Abbildung 20.



**Abbildung 20:** Boxplotdiagramm von MR-proANP am ersten Inflammationstag nach der Verlegungsart von der Intensivstation, statistisch signifikant: „verlegt“ versus „Sepsistod“ ( $p < 0,05$ ), Dunn’s multipler Vergleichstest.

	Überleben	Verstorben	
<b>MR-proANP (pmol/l)</b>	184,5 (108,5; 286,5)	258,5 (156,5; 404)	
Median		<b>Sepsistod</b>	<b>sonstiger Tod</b>
(25 % und 75 % -Quartil)		266,5 (181,5; 404)	211,5 (138; 479)

**Tabelle 19:** MR-proANP nach Outcome, angegeben ist jeweils der Median, in Klammern 25 % - und 75 % -Quartil.

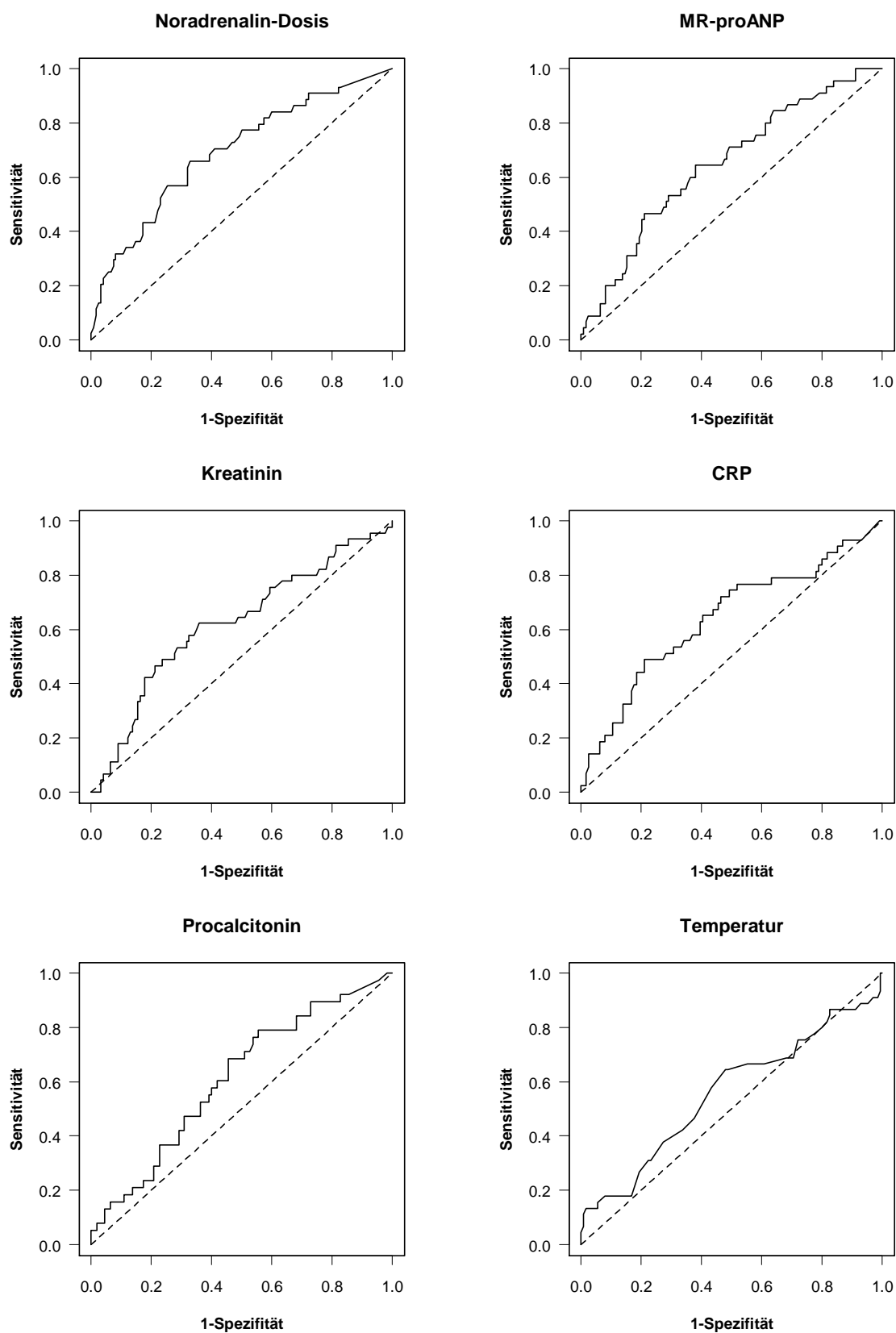
### 4.5.3 Prognosekraft von MR-proANP

Die nachfolgenden Analysen beschäftigen sich mit der Prognosekraft von MR-proANP im Sinne einer möglichen Vorhersage der Letalität des Patientengutes. Es zeigte sich, dass die Verdopplung des MR-proANP-Spiegels eine Erhöhung der Letalität um 68,8 % (95 % -Konfidenzintervall 20,1 % - 137,4 %,  $p = 0,003$ ) zur Folge hat. Die zugehörige ROC-Analyse mit verschiedenen Vergleichsparametern ist in Tabelle 20 sowie Abbildung 21 dargestellt. Die größte Fläche unter der Kurve (AUC) fanden wir für die Noradrenalindosis (0,693) sowie für  $\ln$  MR-proANP (0,665). Eine größere AUC die Letalität vorherzusagen, zeigte sich lediglich für den APACHE II-Score (AUC = 0,70; 95 % -Konfidenzintervall: 0,61 - 0,80).

Test Resultat Variable	Area	Stand. Fehler	Asymptot. Signifikanz	Asymp 95 % Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
NA Dosis	0,693	0,048	0,000	0,599	0,786
$\ln$ MR-proANP	0,665	0,047	0,001	0,572	0,758
$\ln$ Kreatinin	0,634	0,050	0,009	0,536	0,732
$\ln$ CRP	0,628	0,052	0,013	0,525	0,730
$\ln$ PCT	0,612	0,049	0,030	0,516	0,709
Temperatur	0,554	0,053	0,300	0,450	0,657

**Tabelle 20:** Prognosekraft verschiedener Parameter (am ersten Inflammationstag) bezüglich der Letalität des Studienkollektivs: "area under the curve" (AUC) von MR-proANP, Noradrenalindosis,  $\ln$  Kreatinin,  $\ln$  CRP,  $\ln$  PCT und Körpertemperatur bezogen auf den ersten Inflammationstag,  $\ln$  = natürlicher Logarithmus.

Bietet man einem logistischen Regressionsmodell die in Tabelle 20 aufgeführten Parameter zusammen mit MR-proANP zur Variablenselektion an, so wird nur die Noradrenalindosis ( $p = 0,002$ ) als Prädiktor für die Letalität ausgewählt.



**Abbildung 21:** ROC-Kurven entsprechend Tabelle 20, gestrichelte Linie: AUC = 0.5

## 5 Diskussion

### 5.1 Das Natriuretische Peptidsystem bei kritisch Kranken

Bei Patienten mit SIRS oder Sepsis ist in zirka 40 % das kardiovaskuläre System in Form von Dysfunktionen mitbetroffen und wird angesichts einer hohen Mortalität möglicherweise sogar Outcome bestimmend (Parillo et al 1990, Parillo 1993). Überlebende Patienten haben in dieser Phase eine reversible eingeschränkte systolische Funktion und einen ebenfalls reversiblen vergrößerten linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser. Nichtüberlebende hingegen zeigen eine frühe progressive Myokarddepression (Parker et al 1990, Parker et al 1994). Durch trans-ösophageale Echokardiographie wurde eine diastolische Funktionsstörung bei Patienten im septischen Schock gefunden (Poelaert et al 1997). Als Mediatoren des kardiovaskulären Systems sollten die natriuretischen Peptide, ähnlich wie bei der Herzinsuffizienz (siehe auch Abschnitt 1.2.4), mitreagieren und möglicherweise Auskunft über Schwere und Verlauf einer kritischen Erkrankung geben. Tatsächlich wurde im septischen Schock beim Menschen ein negativer Zusammenhang zwischen Herzfunktionsindices und ANP (Hartemink et al 2001), NT-proANP (Mazul-Sunko et al 2001), für BNP (Charpentier et al 2004) und NT-proBNP (Hoffmann et al 2005) gefunden.

Andererseits werden die NPs durch Endotoxine und bestimmte Zytokine beeinflusst. So wurde beispielsweise in einem Endotoxinmodell am Schaf eine ANP-Ausschüttung beobachtet (Redl et al 1992). Auch für BNP wurde eine Plasmaspiegelerhöhung in einem Tiermodell durch Lipopolysaccharide gezeigt (Tomaru et al 2002). Ein Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Zytokinen und ANP und BNP wurde zum Beispiel für Cardiotrophin-1, ein Mitglied der IL-6-Familie, an kultivierten Kardiomyozyten gezeigt (Kuwahara et al 1999). Im humanen septischen Schock beschreiben Witthaut et al 2003 eine bessere Korrelation von ANP mit IL-6 als mit hämodynamischen Parametern. Da Endotoxine aber auch per se eine myokardiale Dysfunktion hervorrufen können (Müller-Werdan et al 1997), lässt sich schwer sagen, ob die Endotoxinämie direkt oder über eine kardiale Dysfunktion zu einer NP-Ausschüttung

führt. Die natriuretischen Peptide gelten heutzutage als vielversprechende nichtinvasive Marker von kardialer Dysfunktion bei sämtlichen Formen des Schocks (Hoffmann et al 2005). ANP betreffend ist das mittregionale proANP (Epitope der Aminosäuren 53-90 von proANP) ein bevorzugtes Peptid, weil es eine längere Halbwertszeit als ANP hat und in geringerem Maße weiter fragmentiert wird (Meisner 2005).

## 5.2 Einfluss demographischer Faktoren

Um den neuen Marker MR-proANP umfassend zu charakterisieren, wurde zunächst untersucht, inwieweit verschiedene demographische Charakteristika eines Patientenkollektivs Einfluss auf die Ausbildung einer Sepsis haben und in welcher Form der MR-proANP-Spiegel demographische und kardiovaskulär unabhängige Unterschiede der Patienten reflektiert.

### 5.2.1 Sepsis unter demographischen Gesichtspunkten

Ganz allgemein zeigte sich in unserem Patientenkollektiv zunächst, dass weibliche Studienpatienten eine statistisch signifikant höhere Sterblichkeit gegenüber den männlichen Patienten hatten. Betrachtet man nur die unter „Sepsis“ subsumierten Patienten, so ergab sich kein Mortalitätsunterschied zwischen den Geschlechtern. Außerdem könnten Frauen möglicherweise ein höheres Risiko haben, an einer Sepsis zu erkranken. Dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Vergleicht man die Ergebnisse „Sterblichkeit“ und „Erkrankungsrisiko“ mit der Literatur, so gibt es kontroverse Aussagen. Beispielsweise fanden Schroder et al 1998, eine statistisch signifikant geringere Sterblichkeit von weiblichen chirurgischen Patienten mit einer Sepsis gegenüber vergleichbaren Männern. Eine Arbeit von Wichmann et al (2000) zeigte bei einer Fallzahl von 4.218 ITS-Patienten, dass Frauen gegenüber Männern ein geringeres Risiko haben an einer schweren Sepsis zu erkranken, es jedoch keinen Mortalitätsunterschied zwischen den Geschlechtern gibt. Eine große epidemiologische Studie in den USA fand dazu passend bei Männern ein erhöhtes relatives Risiko, an einer Sepsis zu erkranken. Es konnte jedoch auch hier kein Unterschied in der Mortalität gefunden werden (Martin et al 2003). Ergänzend hierzu fand man ferner in der

sogenannten „SOAP-Studie“ (Vincent et al 2006) bei Männern häufiger eine auf ITS entwickelte Sepsis als bei Frauen. Ursachen für unsere abweichenden Ergebnisse könnten sowohl darin zu suchen sein, dass bezüglich der Mortalität das gesamte Studienkollektiv betrachtet wurde und nicht wie bei den vergleichenden Arbeiten nur die Patienten mit einer Sepsis. Außerdem war das mediane Alter von Frauen mit 72 Jahren etwas höher als das der Männer mit 66 Jahren.

Bei der Untersuchung des Patientenalters gab es allein in der weiblichen Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der „SIRS“- und der „Sepsis“-Gruppe (74 versus 64 Jahre). In einer repräsentativen Querschnittsuntersuchung des Kompetenznetzes Sepsis (2008) an 3.877 ITS Patienten von 454 Intensivstationen in Deutschland konnte kein Zusammenhang zwischen Geschlecht oder Alter und der Ausbildung einer Sepsis gefunden werden. Auch bezüglich der Mortalität waren Geschlecht und Alter der Patienten keine unabhängigen Prädiktoren. Es ist also zweifelhaft, ob demographische Faktoren wie das Alter oder das Geschlecht einen für die Praxis relevanten Einfluss auf die Genese oder den Verlauf einer Sepsis haben.

Die Körpergröße, sowie das Gewicht und der body mass index (BMI) unserer Studienpatienten unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“. Offensichtlich spielen diese patientenspezifischen Merkmale für die Ausbildung einer Sepsis eine eher untergeordnete Rolle.

### 5.2.2 Einfluss demographischer Faktoren auf MR-proANP

Vor der Untersuchung von MR-proANP in seiner Bedeutung bei kritisch kranken Patienten, ist es sinnvoll, zunächst den Einfluss ganz allgemeiner Patientenmerkmale auf diesen Marker zu klären. Somit können mögliche krankheitsunabhängige Effekte auf den MR-proANP-Spiegel differenziert werden.

Korreliert man das Alter unserer Studienpatienten mit deren MR-proANP-Werten, so erhält man ein statistisch signifikantes Ergebnis. MR-proANP erreichte mit zunehmendem Alter höhere Werte. Außerdem konnten wir einen signifikanten Geschlechtsunterschied des MR-proANP-Spiegels feststellen. Frauen hatten im Median deutlich höhere Werte als vergleichbare Männer (246 pmol/l versus 184 pmol/l). Diese



Ergebnisse werden in der Literatur mehrfach bestätigt. Wie schon eingangs beschrieben, ist eine derartige Alters- und Geschlechtsabhängigkeit von ANP, sowie der natriuretischen Peptide allgemein seit einigen Jahren bekannt (Clerico et al 1999, Ruskoaho 2003, Clerico & Emdin 2004, Clark et al 1990, siehe Abschnitt 1.2.3). Die Zunahme des Plasmaspiegels der natriuretischen Peptide im Alter könnte an einer Abnahme der Funktion von Myokard, Nieren und anderen Organen liegen, was typisch für das Senium ist (Clerico & Emdin 2004, Sayama et al 1999). Somit könnten die NPs beispielsweise als Marker für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Alter nützlich sein (Ueda et al 2003). Dass zum Beispiel der Spiegel von MR-proANP mit der Nierenfunktion des Patienten zusammenhängt, konnten wir bei unseren Studienpatienten zeigen. So fanden wir eine statistisch signifikante Korrelation von MR-proANP mit dem Kreatinin der Patienten. McLean et al (2003) fanden ähnlich dazu einen positiven Zusammenhang zwischen Kreatininkonzentration im Plasma und dem Lebensalter jeweils mit der BNP-Konzentration im Plasma.

Möglicherweise spielt aber auch ein verminderter Abbau der natriuretischen Peptide eine Rolle bei deren Anstieg mit zunehmendem Lebensalter. So beschreiben Giannessi et al (2001) eine veränderte Bindungskapazität von NPR-C für NP in Thrombozyten bei älteren Menschen. Bei der Interpretation von MR-proANP bei kritisch Kranken sind diese Zusammenhänge zu berücksichtigen.

Weiterhin korrelierte die Körpergröße unserer Studienpatienten statistisch signifikant umgekehrt proportional mit dem MR-proANP-Spiegel. Im Hinblick auf das Körpergewicht, sowie den body mass index konnte keine signifikante Korrelation mit MR-proANP gefunden werden. In der Literatur werden Zusammenhänge der natriuretischen Peptide mit körperlichem Training, Essgewohnheiten, und sogar der Körperlage beschrieben (Clerico et al 1999, Ruskoaho 2003, Clerico & Emdin 2004). Es wäre also durchaus denkbar, dass die Art der Lagerung der Patienten auf der Intensivstation (Rücken versus 135 Grad, beziehungsweise Flachlagerung versus Oberkörperhochlagerung), die Art der Ernährung oder der Trainingszustand der Patienten Einfluss auf deren MR-proANP-Spiegel haben. Aufgrund unseres Studiendesigns lassen sich hierzu jedoch keine weiterführenden Aussagen treffen.

### 5.3 Einteilung und Schweregrad kritischer Erkrankungen

Eines der größten Probleme bei der Behandlung kritisch kranker Patienten ist ihre zügige Erkennung und Unterscheidung.

Ist eine Inflammation lediglich Ausdruck eines postoperativen Stressstoffwechsels oder Reaktion auf ein infektiologisches Geschehen? Wie kann man rechtzeitig erkennen, wenn sich nach großen operativen Eingriffen eine sekundäre Infektion einstellt, die möglicherweise durch eine postoperative Inflammation maskiert ist? Inwiefern spiegelt sich der Schweregrad der Erkrankung in klinischen und paraklinischen Befunden wider? Welche dieser Informationen kann MR-proANP als Marker liefern?

#### 5.3.1 Die ACCP/ SCCM-Kriterien

Seit 1991 ist die Einteilung einer Sepsis nach den Kriterien der Society of Critical Care Medicine und dem American College of Chest Physicians üblich und mittlerweile allgemein anerkannt. Wie schon beschrieben, werden jeweils systemische Inflammation von Entzündung, hervorgerufen durch eine Infektion, unterschieden. Diese unterteilt man wiederum in Schweregrade von „Sepsis“ über „schwere Sepsis“ bis zum „septischen Schock“. Mit diesem Sepsismodell lässt sich eine grobe Einschätzung von kritisch kranken Patienten vornehmen, sowie eine weitgehende Standardisierung und Vergleichbarkeit für die Durchführung von klinischen Studien schaffen. Diese schematische Einteilung ist jedoch mit Sicherheit nicht perfekt für das äußerst komplexe und vielschichtige Krankheitsgeschehen einer Sepsis. Man bedenke nur, dass ein junger Patient mit eitrigem Schnupfen, Leukozytose und Fieber formal eine Sepsis hat, ebenso wie ein Intensivpatient mit Peritonitis und exzessiven Infektwerten, noch ohne Organdysfunktionen. Formal handelt es sich also um die gleiche Erkrankung jedoch praktisch mit völlig unterschiedlicher Schwere und Prognose.

So gibt es seit einiger Zeit einen anderen Ansatz für die Einteilung kritisch kranker Patienten, eine Art Stagingsystem, das die Progression einer Sepsis charakterisiert. Das sogenannte „PIRO“-System wurde für Charakterisierung und Staging der Wirtsantwort auf Infektion vorgeschlagen (Levy et al 2003, Vincent 2002). Das Arbeitsmodell „PIRO“

beinhaltet Kriterien wie Prädisposition (P), Infektion (I), Response (R) und Organdysfunktion (O). Es werden also ebenfalls genetische Prädisposition und spezifische Wirtsantwort in der Diagnose berücksichtigt (siehe auch Gerlach et al 2003). „PIRO“ soll Grundlage einer individuellen, zielgerichteten Therapie der Sepsis sein (Levy et al 2003). Bisher hat sich dieses System jedoch nicht etablieren können und somit bleibt zunächst weiterhin der ACCP/ SCCM-Konsensus Standard und Grundlage für klinische Studien.

### 5.3.2 Abschätzung der Krankheitsschwere

Ganz allgemein scheint schon die Art der Einweisung auf die Intensivstation etwas über die Krankheitsschwere und den Verlauf des Patienten auszusagen. So war in unserem Studienkollektiv die Zahl der Patienten mit einer Sepsis nach einem elektiven operativen Eingriff signifikant geringer als in den Gruppen „Zustand nach Noteingriff“ oder nach „nichtoperativem Notfall“. Von den ganz einfach zu bestimmenden klinischen und paraklinischen Parametern, wie Körpertemperatur, Herzfrequenz und Leukozytenzahl war kein einziger in der Lage, zwischen „SIRS“ und „Sepsis“ zu unterscheiden. Diese Parameter sind zwar meist sehr sensitiv, jedoch zu unspezifisch, um die Ursache einer Inflamationsreaktion zu differenzieren (Brunkhorst et al 2002). Somit sind Herzfrequenz, Körpertemperatur und Leukozytose bei den ACCP/ SCCM-Kriterien zu Recht als SIRS-Kriterien, und damit allgemein als reine Inflamationszeichen eingestuft.

Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Inflammation und Infektion (SIRS versus Sepsis) konnten wir jeweils für CRP, Laktat, Kreatinin, den arteriellen Mitteldruck (MAP), sowie die Adrenalin- und Noradrenalin-Dosierung zeigen. Diese Größen sind jedoch ebenfalls sehr unspezifisch und die Unterschiede im Einzelfall gering, so dass in der Praxis oft keine sichere Unterscheidung von Patienten möglich ist. Beispielsweise war das Laktat in der „SIRS“-Gruppe mit  $3,6 \pm 2,2$  (geometrisches Mittel  $\pm$  geom. Standardabweichung) höher als in der „Sepsis“-Gruppe mit  $2,6 \pm 2$ . Hätte der einzelne Patient nun ein Laktat von 3, welcher Gruppe sollte man ihn zuordnen? Das CRP betreffend fanden wir einen deutlichen hochsignifikanten Unterschied von  $43,9 \pm 3,2$  versus  $121,6 \pm 2,2$  (geometrisches Mittel  $\pm$  geom. Standardabweichung)

zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“. Somit sollte das CRP prinzipiell in der Lage sein, in die Entscheidung „SIRS“ versus „Sepsis“ einbezogen zu werden. Da dieser Parameter jedoch sehr sensitiv ist und auch schon bei geringem Schweregrad einer Erkrankung als Akutphaseprotein induziert wird, ist seine Spezifität verhältnismäßig gering. Dazu kommt, dass CRP schnell hohe Werte erreicht und somit bei hoher Erkrankungsschwere diese nicht mehr differenzieren kann. Außerdem reagiert CRP relativ verzögert (Oberhoffer et al 1996, Oberhoffer et al 1999, Meisner 2005). Das Akutphaseprotein CRP stellt somit zwar einen möglichen zusätzlichen Parameter bei der Entscheidungsfindung von Inflammationsursache und der Erkrankungsschwere dar. Es ist jedoch als Einzelparameter wenig geeignet, eine schwere Infektion zuverlässig, differenziert und rechtzeitig anzuzeigen.

Bezüglich der Kreislaufregulation war der arterielle Mitteldruck zwar statistisch signifikant verschieden zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“, jedoch war der Unterschied so gering, dass eine Interpretation in der Praxis quasi nicht möglich ist. Da der arterielle Blutdruck von kritisch kranken Patienten, wenn nötig, durch Katecholamine gestützt wird, kann dieser alleine nicht als Unterscheidungskriterium verwendet werden. Betrachtet man demzufolge die Katecholamindosierungen der Patienten, so ergab sich das folgende Resultat. Die Noradrenalin dosierung unterschied sich deutlich zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“. Mit rund  $0,22 \mu\text{g/kg/min}$  benötigten die Patienten mit einer „Sepsis“ eine fast doppelt so hohe Vasopressordosierung, wie die entsprechenden Patienten mit einem reinen „SIRS“ ( $0,12 \mu\text{g/kg/min}$ ). Als Ursache hierfür kommt am ehesten der Verlust des peripheren Gefäßwiderstandes im Rahmen einer Sepsis mit erhöhtem Vasopressorbedarf in Frage. Die Adrenalin dosierungen zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ unterschieden sich ebenfalls statistisch signifikant. In der Gruppe „SIRS“ wurden geringfügig höhere Dosierungen benötigt. Bezüglich der Frage: Adrenalin gabe „ja“ versus „nein“, fanden wir ein deutlicheres Ergebnis. In der Gruppe „SIRS“ musste in 55 Fällen, in der Gruppe „Sepsis“ hingegen nur in 9 Fällen Adrenalin appliziert werden. Eine Kreislaufdysfunktion im Sinne einer notwendigen Adrenalintherapie scheint bei reiner Inflammation deutlich häufiger zu sein. Möglicherweise spielt dabei ferner der primär hyperdynamische Kreislauf im Rahmen einer Sepsis eine entscheidende Rolle. Diese Steigerung des Herzzeitvolumens bei abnehmendem peripheren Widerstand ist bereits seit den 60er Jahren bekannt.

Eine hypodynamie Zirkulation findet man bei einer Sepsis hingegen selten, zum Beispiel bei ausgeprägtem Volumenmangel oder extremer septischer Kardiomyopathie (Werdan et al 2005, Parillo et al 1990).

Das Kreatinin zeigte bei unseren Studienpatienten einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“. Da unter „Sepsis“ in diesem Fall die ACCP/SCCM-Kategorien „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ subsumiert sind, und somit auch die Patienten mit Organdysfunktionen definitionsgemäß enthalten sind (Kategorien „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“), erklärt sich möglicherweise der signifikante Unterschied der Kreatininwerte zwischen den beiden Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ durch das vermehrte Auftreten von Organdysfunktionen wie Nierenversagen in der Gruppe „Sepsis“. Dazu passend fanden wir, dass auch die Notwendigkeit einer Beatmung der Patienten in der Gruppe „Sepsis“ signifikant häufiger war als in der Gruppe „SIRS“ (71 versus 66 Patienten).

Auch der SAPS II- sowie der APACHE II-Score zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen Inflammation („SIRS“) und Inflammation plus Infektion („Sepsis“) mit jeweils höheren Werten in der Sepsisgruppe. Es ist davon auszugehen, dass sich in diesem Ergebnis wiederum das vermehrte Auftreten von Organdysfunktionen in der Gruppe „Sepsis“ widerspiegelt. Diese Schlussfolgerung wird durch die Tatsache untermauert, dass in unserem Patientenkollektiv beide Scores nach Aufsplittung der Gruppe „Sepsis“ in die 3 ACCP/SCCM-Kategorien („Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“) lediglich im Vergleich der Gruppen „SIRS“ versus „schwere Sepsis“ und „SIRS“ versus „septischer Schock“ signifikant verschieden waren. Der Vergleich „SIRS“ versus „Sepsis“ (definitionsgemäß keine Organdysfunktionen) war nicht signifikant. In der Literatur sind beide Scoringsysteme zur Beurteilung von Erkrankungsschwere etabliert und validiert (Castella et al 1995). In der vorliegenden Arbeit konnten sowohl SAPS II- als auch APACHE II-Score jedoch nicht zwischen „schwerer Sepsis“ und „septischem Schock“ differenzieren, was zu dem Schluss führt, dass die beiden Scores in diesem Falle keine sichere Unterscheidung der Erkrankungsschwere bei „schwer“ und „schwerst“ kritisch Kranken zulassen.

Wie schon beschrieben macht der SOFA-Score Aussagen über das Ausmaß von Organdysfunktionen bei kritisch Kranken und damit auch über den Krankheits-

schweregrad (Vincent et al 1998). In unserem Studienkollektiv wurden im Verlauf der SOFA-Score sowie die einzelnen SOFA-Teilscores jedes Patienten an jedem Tag mit der Krankheitsschwere im Sinne einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks korreliert. Dabei fanden wir jeweils hochsignifikante Korrelationskoeffizienten. Beispielsweise ergab sich für den SOFA-Gesamtscore eine Korrelation von 0,391. Die Krankheitsschwere im Sinne einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks sollte also durch das Ausmaß von Organdysfunktionen, beschrieben durch den SOFA-Score, gut reflektiert werden.

### 5.3.3 MR- proANP als Marker für Krankheitsschwere

Betrachtet man den Plasmaspiegel von MR-proANP, so zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ mit  $171,7 \pm 2,2$  versus  $248,1 \pm 2,1$  (geometrisches Mittel  $\pm$  geometrische Standardabweichung). MR-proANP unterscheidet offensichtlich signifikant eine reine Inflammation von Inflammation, hervorgerufen durch eine Infektion. Dabei bestand nur eine sehr geringe Schwankungsbreite um das geometrische Mittel herum, was zunächst eine gute Differenzierungsfähigkeit zwischen den beiden Inflamationsursachen verspricht.

Splittet man die einzelnen Inflamationskategorien nach den ACCP/ SCCM-Kriterien in dem untersuchten Patientenkollektiv wieder in „SIRS“, „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ auf, so zeigte sich eine graduelle Zunahme des MR-proANP-Spiegels von „SIRS“ bis hin zu „septischer Schock“. Statistisch signifikante Unterschiede im MR-proANP-Spiegel bestanden zwischen den Gruppen „SIRS“ und „schwere Sepsis“, sowie den Gruppen „SIRS“ und „septischer Schock“ (siehe auch Abbildung 18). Es konnte keine statistisch signifikante Differenz von MR-proANP zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ sowie innerhalb der Fraktionen „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass MR-proANP eine reine Inflammation („SIRS“) von Inflammation, hervorgerufen durch eine Infektion („Sepsis“) am ehesten durch das Vorhandensein von Organdysfunktionen unterscheiden kann. Demnach reagiert MR-proANP eher auf eine Organdysfunktion als auf eine reine Infektion. Die bereits zitierte Arbeit von Witthaut et al (2003) zeigte demgegenüber, allerdings für ANP, eine deutliche Spiegelerhöhung bei

Patienten im septischen Schock. Man kommt hier zu dem Schluss, dass ANP eher mit proinflammatorischen Zytokinen (am Beispiel von IL-6) korreliert, als mit hämodynamischen Veränderungen. So konnte beispielsweise keine signifikante Korrelation von ANP mit dem rechtsatrialen Füllungsdruck gezeigt werden. Überdies wurde kein Zusammenhang von ANP mit dem APACHE II-Score, der zur Einteilung des Krankheits-schweregrades bestimmt wurde, gefunden.

Da nach unseren Ergebnissen MR-proANP nicht zwischen den ACCP/ SCCM-Schweregraden „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ unterscheiden kann, steht somit auch die Frage, ob MR-proANP den Schweregrad von Organdysfunktionen allgemein differenzieren kann. Eine weitere bereits zitierte Studie von Hartemink et al (2001) konnte ANP als Marker für eine septische Kardiomyopathie charakterisieren. Morgenthaler et al fanden 2005 in einer ähnlich aufgebauten Studie an 101 Patienten einen signifikanten Unterschied von MR-proANP der Gruppen „keine Inflammation“, „SIRS“, „Sepsis“, „schwere Sepsis“ verglichen mit Patienten im „septischen Schock“. Zwischen den beiden Gruppen „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Insgesamt postulieren die Autoren eine kontinuierliche Zunahme des MR-proANP-Spiegels innerhalb der Gruppen von „keine Inflammation“, „SIRS“, „Sepsis“, über „schwere Sepsis“ zum „septischen Schock“. Auf der anderen Seite konnten Reith & Rauschschwalbe (2007) passend zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit für MR-proANP keine Unterscheidung von Krankheits-schweregraden zeigen.

Korreliert man MR-proANP mit den untersuchten Labor- und Organfunktionsparametern unseres Studienkollektivs, so erhält man signifikante Ergebnisse bei den Leukozytenwerten, den Adrenalin- und Noradrenalin-dosierungen sowie den PCT- und Kreatininwerten. Hinsichtlich der Körpertemperatur, dem CRP und dem Bilirubin konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden. Die höchste Korrelation wurde jeweils zwischen MR-proANP und Kreatinin (0,593) sowie PCT (0,330) gefunden. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Morgenthaler et al (2005), die in ihrer Arbeit eine signifikante Erhöhung des MR-proANP-Spiegels bei Patienten mit einem erhöhten PCT-Spiegel zeigten.

Wie schon beschrieben, ist MR-proANP stark mit der Nierenfunktion assoziiert. Bei den Betrachtungen stellt sich nun wiederum die Frage, inwiefern MR-proANP durch Infektion und Erkrankungsschwere beeinflusst ist, oder ob die eingeschränkte Nierenfunktion im Zuge der kritischen Erkrankung eine MR-proANP-Erhöhung bedingt. Hierzu wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. In diesem Modell zeigten nur das Kreatinin und die Adrenalin dosierung am ersten Inflammationstag einen jeweils eigenen Erklärungswert an der Höhe von MR-proANP. Die Nierendysfunktion bei kritisch Kranken scheint demnach also tatsächlich per se den MR-proANP-Spiegel zu beeinflussen (siehe auch Abschnitt 5.2.2). Dazu passend postulierte Yandle (1994), dass die natriuretischen Peptide zu einem gewissen Teil renal filtriert werden. Möglicherweise bedingt somit eine verminderte Clearance einen Teil der Spiegelerhöhung von MR-proANP bei kritisch Kranken und die starke Assoziation mit der Nierenfunktion. Auch die Adrenalin dosierung bei kritisch Kranken erklärte teilweise den MR-proANP-Spiegel. Wie bereits gezeigt, war der Unterschied der Adrenalin dosierung zwischen den Gruppen „SIRS“ und „Sepsis“ gering, jedoch zu Gunsten der reinen Inflamationsgruppe signifikant erhöht, während insgesamt in der Gruppe „SIRS“ deutlich häufiger Adrenalin überhaupt eingesetzt werden musste (Abschnitt 5.3.2). Das lässt wiederum den vorsichtigen Schluss zu, dass MR-proANP am ehesten ein Ausdruck von Organdysfunktion, in diesem Falle einer Kreislaufdysfunktion infolge einer Inflammation ist. Betrachtet man den Verlauf des Studienkollektivs, so erhält man mittels multipler Regression nur noch Kreatinin als eigenständige Erklärungsvariable an MR-proANP. Von sämtlichen Organdysfunktionen scheint die Nierenfunktion den größten Einfluss auf MR-proANP zu haben. Mazul-Sunko et al (2004) fanden in diesem Zusammenhang an proANP-1-98 (= NTproANP) durch multiple Regressionsanalyse, dass dieses Peptid ein Nierenversagen bei septischen Patienten vorhersagen kann.

Als Score für die Ausprägung von Organdysfunktionen wurde in Abschnitt 5.3.2 bereits der SOFA-Score erwähnt, wobei statistisch signifikante Korrelationen mit der Erkrankungsschwere im Sinne einer schweren Sepsis beziehungsweise eines septischen Schocks gezeigt werden konnten. Es wurden nun MR-proANP und vergleichend Prokalzitonin (PCT) im Verlauf der Studie jeweils mit der Erkrankungsschwere korreliert. Auch in diesem Falle wurden signifikante Ergebnisse für



MR-proANP und PCT gefunden, wobei MR-proANP einen geringeren Korrelationskoeffizienten als PCT aufwies. Bei einer ähnlichen Korrelation des SOFA-Scores und der einzelnen SOFA-Teilscores unserer Studienpatienten im Verlauf fanden wir ausschließlich statistisch signifikante Ergebnisse. Der SOFA-Score insgesamt war dabei deutlich stärker mit der Erkrankungsschwere korreliert als MR-proANP und auch PCT. Demnach würde der SOFA-Score die Erkrankungsschwere besser reflektieren als MR-proANP und PCT.

Schließlich wurden MR-proANP und PCT jeweils mit dem SOFA-Score, sowie den SOFA-Teilscores korreliert. MR-proANP war signifikant mit dem SOFA-Score korreliert und mit allen Teilscores außer dem Leber- und dem ZNS-Score assoziiert. Der mit Abstand höchste Korrelationskoeffizient mit  $r = 0,494$  betraf den Nierenteilscore, was die vorangegangenen Ergebnisse erneut bestätigt. Zumindest bezüglich der Nierenfunktion scheint MR-proANP also eine Dysfunktion und möglicherweise auch eine Abstufung des Schweregrades dieser zuzulassen. Da bei den Schweregradkorrelationen jeder Behandlungstag auf der ITS berücksichtigt wurde, sind die Zahlen wenig belastbar, denn jeder Patient geht mit mehreren Messungen ein, die untereinander korreliert sind. Das hat zur Folge, dass die Patienten mit einem Gewicht eingehen, das von ihrer Liegedauer abhängt und somit Verlaufsparellitäten und Niveauassoziationen nicht mehr getrennt werden können. Die p-Werte sind unter Umständen falsch niedrig und die effektiven Stichprobenumfänge wesentlich kleiner als ausgewiesen. Man braucht also ein statistisches Modell, um verallgemeinerbare Mittelwerte zu erhalten und die Zusammenhänge schätzen und testen zu können. Es handelt sich dabei um sogenannte gemischte Modelle (mixed models) mit den Patienten als zufälligen Effekten, Autokorrelationen (AR1-Prozesse) zwischen den wiederholten Messungen am selben Patienten und den Übergängen von einem Schweregrad zum anderen als festen Effekten, versuchsweise auch als zufälligen Effekten. Die wesentlichen Aussagen für MR-proANP, PCT und den SOFA-Score waren hierbei: Der SOFA-Score kann zwischen „keine Inflammation“, „Sepsis“ und „septischer Schock“ unterscheiden aber nicht zwischen „SIRS“ und „Sepsis“ (jedenfalls nicht signifikant). Das mag daran liegen, dass der SOFA-Score-Anstieg beim Übergang von „SIRS“ zu „Sepsis“ stärker individuell variierte als aufgrund des Zufalls zu erwarten wäre. Ebenso variierten die SOFA-Score-Anstiege von „Sepsis“ zu „schwerer Sepsis“ überzufällig häufig. Das PCT kann auch

„SIRS“ und „Sepsis“ nicht unterscheiden, wohl aber „Sepsis“ von „schwerer Sepsis“ und diesen wieder vom „septischen Schock“. MR-proANP kann nach diesen Berechnungen als einziger Parameter zwischen „SIRS“ und „Sepsis“ unterscheiden. Dieses Ergebnis war allerdings nicht statistisch signifikant ( $p = 0,06$ ). Es wäre jedoch trotzdem denkbar, dass MR-proANP bei der Differenzierung der Ursachen einer systemischen Inflammation Vorteile beziehungsweise zusätzliche Informationen liefert. Zur abschließenden Klärung dieser Frage wären große prospektive Studien hilfreich.

Abschließend zeigen unsere Ergebnisse, dass MR-proANP bei kritisch kranken Patienten deutlich erhöht ist und wahrscheinlich am ehesten Organdysfunktion (darunter am stärksten die renale Dysfunktion) widerspiegelt. MR-proANP war zwar ebenfalls signifikant mit Infektionsparametern wie Leukozyten, CRP und PCT assoziiert, jedoch erbrachte die multiple Regressionsanalyse keinen eigenständigen Erklärungswert dieser Parameter am MR-proANP-Spiegel, wohl aber für die Nieren(dys)funktion.

MR-proANP kann ferner eine systemische Inflammation („SIRS“) von einer Inflammation, bedingt durch Infektion („Sepsis“) unterscheiden. Unter Umständen ist diese Unterscheidung aber erst durch auftretende Organdysfunktionen möglich. Eine sichere Abstufung und Unterscheidung von Krankheitsschweregraden konnte nicht gezeigt werden, wenn auch hochsignifikante Korrelationen mit dem Krankheits-schwergrad im Sinne einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks nachweisbar waren. Demgegenüber zeigten sowohl PCT als auch der SOFA-Score einen stärkeren Zusammenhang mit dem Krankheits-schweregrad. Insgesamt wurde deutlich, dass MR-proANP eher Organdysfunktion reflektiert als eine Infektion an sich. Aufgrund des Mangels an vergleichbaren Untersuchungen zu dieser Fragestellung kann zum jetzigen Zeitpunkt keine abschließende Beurteilung vorgenommen werden.

## 5.4 Krankheitsverlauf und Prognose

Ein weiteres wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung der Frage, welche Aussagen sich anhand des MR-proANP-Spiegels in Bezug auf den Krankheitsverlauf und die Prognose eines kritisch kranken Patienten machen lassen.

### 5.4.1 Outcome des Studienkollektivs

In dem vorliegenden Patientenkollektiv verstarben unter anderem 37 % der Patienten mit einer Sepsis und 53 % der Patienten mit einem septischen Schock, während Vincent et al 2006 in der SOAP-Studie eine Mortalität von 27 % bei Patienten mit einer Sepsis und über 50 % bei Patienten im septischen Schock fanden. Die deutsche Querschnittsuntersuchung des Kompetenznetzes Sepsis (2008) zeigte eine 90 Tage Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock von 55 %. Die Sterblichkeit der Patienten mit Sepsis betrug etwa 20 %. Somit scheinen unsere Ergebnisse bezüglich des allgemeinen Outcomes der Patienten mit den aktuellen Vergleichsuntersuchungen an sehr großen Patientenkollektiven konform zu gehen.

Zusammengefasst fanden wir im Vergleich zwischen Patienten mit Inflammation nichtinfektiöser Genese („SIRS“) und Patienten mit Inflammation durch eine Infektion einen signifikanten Unterschied der Sterblichkeit. Einzeln betrachtet bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „SIRS“ und jeweils „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ mit der höchsten Sterblichkeit in der Gruppe „septischer Schock“. Innerhalb der Gruppe Inflammation plus Infektion, also zwischen den Fraktionen „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“, waren keine signifikanten Mortalitätsunterschiede nachweisbar. Nach diesen Ergebnissen scheint der wichtigste Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich deren Sterblichkeit das Vorhandensein einer Infektion als Ursache der Inflammation zu sein. Dies ist ein Hinweis mehr dafür, dass die sichere Unterscheidung der Ursachen einer systemischen Inflamationsreaktion von essentieller Bedeutung ist.

#### 5.4.2 MR-proANP als Marker für Krankheitsverlauf und Prognose

In unserem Studienkollektiv konnten wir einen statistisch signifikanten Unterschied des MR-proANP-Spiegels am ersten Inflammationstag im Median zwischen überlebenden (184,5 pmol/l) und verstorbenen Patienten (258,5 pmol/l) nachweisen, wobei die verstorbenen Patienten einen deutlich höheren Plasmaspiegel zeigten. Splittet man die Todesursache weiter auf und vergleicht die Patienten, die an einer sepsisassozierten Todesursache verstorben sind mit den übrigen verstorbenen Patienten, so wird deutlich, dass ein statistisch signifikanter Unterschied von MR-proANP tatsächlich nur zwischen den überlebenden Patienten und solchen mit einer sepsisassozierten Todesursache besteht. Der MR-proANP-Spiegel bei den sepsisunabhängig verstorbenen Patienten hat eine deutlich größere Schwankungsbreite um den Medianwert herum (siehe auch Tabelle 19 und Abbildung 20). Das bedeutet, dass MR-proANP nach diesen Ergebnissen nur innerhalb eines „septischen“ Patientenkollektivs zwischen Überleben und Versterben eines Patienten differenzieren kann. Beziehungsweise machen hohe MR-proANP-Spiegel ein Versterben an einer infektionsbedingten kritischen Erkrankung wahrscheinlicher als niedrige, doch machen niedrige MR-proANP-Plasmaspiegel ein Versterben an einer sonstigen Todesursache nicht unwahrscheinlicher. Interessanterweise zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein vergleichbares Ergebnis bei der Untersuchung des SAPS II- und des APACHE II-Scores unter dieser Fragestellung. In beiden Fällen war ein statistisch signifikanter Unterschied des Scores nur zwischen den Gruppen „Überleben“ und „verstorben an einer sepsisassozierten Todesursache“ nachweisbar. Wie eingangs beschrieben, endet eine infektbedingte kritische Erkrankung häufig im sogenannten Multiorganversagen. Das hat zur Folge, dass im Verlauf der Erkrankung sämtliche Organfunktionsparameter sukzessive entgleisen, was sich auf die Höhe der jeweils ermittelten Scores auswirkt. Es ist daher wahrscheinlich, dass die untersuchten Scores wie SAPS II oder APACHE II bei Patienten vor einer sepsisassozierten Todesursache unter Umständen höher sind, als vor einer sonstigen Todesursache (ohne Multiorganversagen) und somit also eher Aussagen zum Outcome von infektiologisch bedingten kritischen Erkrankungen machen können. Da in der vorliegenden Arbeit schon mehrfach festgestellt wurde, dass MR-proANP bei kritischen Erkrankungen am ehesten Organdysfunktionen reflektiert, kommt für das Ergebnis von

MR-proANP bezüglich seiner Differenzierungsfähigkeit von Überleben und Nichtüberleben die gleiche Erklärung in Betracht.

Die Berechnungen bezüglich der Vorhersage des Outcomes von kritisch kranken Patienten durch MR-proANP ergaben, dass eine Verdopplung des Parameters eine Erhöhung der Letalität um rund 69 % bedeutet. In der zugehörigen ROC-Analyse (Tabelle 20 und Abbildung 21) zeigte sich, dass MR-proANP am ersten Inflammations-tag eine höhere Prognosekraft hinsichtlich der Sterblichkeit hatte als die Vergleichsparameter Kreatinin, CRP und PCT. Nur die initiale Noradrenalin-dosierung und der APACHE II-Score zeigten eine höhere Vorhersagewahrscheinlichkeit. Zum Vergleich mit der Literatur soll eine durch den APACHE II-Score prognostizierte Entwicklung in etwa 80 % aller Fälle eintreten (Knaus 2002).

In einer logistischen Regressionsanalyse verschiedener Parameter (aus Tabelle 20) zusammen mit MR-proANP wurde nur die Noradrenalin-dosis als Outcomeprädiktor ausgewählt. Für MR-proANP konnte also eine prognostische Wertigkeit gezeigt werden, doch war die Prognosekraft des APACHE II-Score und der initialen Noradrenalin-dosierung in der vorliegenden Arbeit größer.

Morgenthaler et al (2005) fanden in ihrer Arbeit ebenfalls, dass die Spiegel von mittregionalem proANP bei nichtüberlebenden Patienten signifikant erhöht sind. Die area under the curve (AUC) für MR-proANP betrug hier 0,88, und war mit der AUC des APACHE II-Score vergleichbar. Wenn auch insgesamt deutlich höhere AUC-Werte gefunden wurden, so war die AUC von MR-proANP, ähnlich den vorliegenden Ergebnissen, jeweils höher als die AUC von PCT und CRP. Eine aktuellere Arbeit von Meyer et al fand 2007 in einer Untersuchung an 294 kritisch kranken Patienten ferner, dass Initial erhöhte MR-proANP-Werte mit einem schlechten Outcome assoziiert sind. Ebenfalls 2007 zeigten Reith & Rauchschalbe in einer vergleichbaren Arbeit an kritisch Kranken, dass MR-proANP zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden unterscheiden kann.

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit ging weiterhin eine Verdopplung des MR-proANP-Wertes mit einer Verkürzung der Liegedauer auf der Intensivstation um 11 % einher. Obwohl nicht statistisch signifikant, kommen bei der Interpretation dieses Ergebnisses prinzipiell zwei Möglichkeiten in Betracht: Sowohl eine zügigere Verlegung

von der Intensivstation, aber auch der häufigere Tod der Patienten könnten zu einer Verkürzung der Liegedauer führen. In Anbetracht der Tatsache, dass auf der ITS verstorbene Patienten signifikant höhere MR-proANP Werte hatten als Überlebende und dahingehend eine prognostische Wertigkeit für MR-proANP gezeigt werden konnte, ist die Variante des häufigeren Versterbens die Wahrscheinlichere.

Aktuell gibt es einige Arbeiten, die MR-proANP in Bezug auf seine prognostische Wertigkeit bei Pneumonie untersucht haben. Zwar handelt es sich in diesen Fällen nicht konkret um „septische Patienten“, doch immerhin um infektbedingte Organdysfunktionen, die zumindest einen Anhalt für eine mögliche Prognosekraft von MR-proANP bei kritisch Kranken geben könnten. So zeigten Masiá et al in ihrer Arbeit von 2007, dass MR-proANP hochsignifikant mit der Schwere einer ambulant erworbenen Pneumonie korreliert ist und durchaus als Prognoseparameter geeignet ist. Nach den vorliegenden Ergebnissen unserer Arbeit stellt dies ein weiteres Indiz für die gute Reflektion von Organdysfunktion durch MR-proANP und eine damit verbundene prognostische Fähigkeit dar. Krüger et al (2007) bestätigten mit einer deutlich höheren Fallzahl, dass sich mit Hilfe von MR-proANP eine Risikostratifizierung von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie durchführen lässt. Eine ROC-Analyse bezüglich der Sterblichkeit der Patienten ergab für MR-proANP eine AUC von 0,76. Müller et al fanden 2006 ähnliche Ergebnisse. In deren ROC-Analyse hinsichtlich des Outcomes der Patienten bei schweren Infektionen des Respirationstraktes zeigte sich eine AUC für MR-proANP von 0,69. Wenn auch nur bedingt vergleichbar, so bestätigen diese Ergebnisse in gewisser Weise die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit.

Weitere Untersuchungen an jedoch teilweise anderen natriuretischen Peptiden ergaben hingegen oft widersprüchliche Ergebnisse: Mazul-Sunko et al (2004) fanden auf der einen Seite, dass NT-proANP bei nichtüberlebenden septischen Patienten signifikant höhere Plasmaspiegel erreicht als bei überlebenden Patienten. Auf der anderen Seite wurde in schon erwähnter Arbeit von Witthaut et al (2003) die kardiale Beeinträchtigung bei Sepsis durch ANP und BNP reflektiert, jedoch konnten beide Peptide nicht zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden unterscheiden. Berendes et al (2001) fanden, dass weder ANP noch BNP bei Trauma oder nach großen chirurgischen Eingriffen für eine Schwerebeurteilung oder Outcome nützlich seien (Witthaut 2004). Dem gegenüber zeigten die Arbeiten von Tung et al (2004) und Charpentier et al (2004) jeweils, dass

hohe BNP-Werte eine hohe Mortalität vorhersagen können. In einer neueren Arbeit von Brueckmann et al (2005) hatten Patienten mit einem erhöhten NT-proBNP-Spiegel ein signifikant erhöhtes relatives Risiko zu versterben. Für NT-proANP konnte kein prädiktiver Wert gezeigt werden. Auch Roch et al (2005) konnten NT-proBNP als einen frühen Faktor für Prognose und myokardiale Dysfunktion bei Patienten mit septischem Schock zeigen. Hoffmann et al (2005) postulieren einen prognostischen Wert für NT-proANP- und NT-proBNP. Alle diese Ergebnisse sind im Vergleich mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit mit äußerster Vorsicht zu betrachten. Zum einen handelt es sich um andere Bestandteile der ANP-Synthese oder sogar um andere natriuretische Peptide. Überdies machen oft geringe Fallzahlen, unterschiedliche Studiendesigns und uneinheitliche Fallzusammenstellungen die Arbeiten wenig vergleichbar (McLean & Huang 2005).

Die Resultate der vorliegenden Untersuchung zu MR-proANP ergeben zusammen mit den vergleichbaren Arbeiten ein wesentlich einheitlicheres und richtungsweisenderes Bild im Hinblick auf die diagnostische und prognostische Wertigkeit dieses natriuretischen Peptids. Das lässt die vorsichtigen Schlüsse zu, dass sowohl die Arbeiten eher vergleichbar waren, als auch die Bestimmung des untersuchten Parameters MR-proANP im Hinblick auf seine diagnostische und prognostische Güte günstiger war.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass MR-proANP eine prognostische Wertigkeit (leicht höher als PCT) besitzt und Aussagen zu Schweregrad und Verlauf einer kritischen Erkrankung machen kann. Erhöhte Werte von MR-proANP waren signifikant mit einem schlechten Outcome korreliert und von sämtlichen untersuchten Parametern hatten nur der APACHE II-Score sowie die initiale Noradrenalin-dosierung eine höhere Vorhersagekraft bezüglich des Outcomes der Patienten. Zusammen mit den erwähnten Vergleichsstudien ergibt sich ein relativ klares Bild zur diagnostischen und prognostischen Wertigkeit von MR-proANP. Für eine abschließende Beurteilung wären jedoch große prospektive Studien wünschenswert.

## 5.5 Vergleich von MR-proANP mit Prokalzitonin (PCT)

In Erweiterung der dritten Fragestellung war zu klären, ob MR-proANP dem bereits etablierten Marker PCT möglicherweise überlegen ist, beziehungsweise zusätzliche Informationen bei der Beurteilung kritisch Kranker liefern kann.

In Tabelle 21 sind MR-proANP und PCT zunächst ganz allgemein vergleichend dargestellt.

	<b>MR-proANP</b>	<b>PCT</b>
<b>Herkunft</b>	Natriuretische Peptide	Calcitoninstoffwechsel
<b>Struktur</b>	Epitope der AS 53-90 von proANP	116 AS Prohormon von Calcitonin
<b>Synthese</b>	Herzvorhof	C- Zellen der Nebenschilddrüsen, bei Sepsis v.a. extrathyreoidaler Ursprung
<b>Induktion</b>	Erhöhte atriale Wandspannung	Endotoxine
<b>Normalwert</b>	39 pmol/l (Median)	< 0,1 ng/ml
<b>Halbwertszeit</b>	40-60 Minuten für NT-proANP	20-24 Stunden

**Tabelle 21:** Vergleich MR-proANP und PCT (siehe Abschnitt 1.2, BRAHMS AG Arbeitsanleitung Version R05de D11887 und Meisner 2000 sowie Abschnitt 5.5.1).

### 5.5.1 Prokalzitonin als Sepsismarker

Der Hauptstimulus für erhöhte PCT-Plasmaspiegel ist die systemische Wirkung von bakteriellen Endotoxinen. Aber auch schwere, systemische Pilzinfektionen bewirken eine erhöhte PCT-Freisetzung. PCT wird nicht bei viralen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Malignomen oder lokal begrenzten bakteriellen Infektionen induziert. Somit ist dieser Marker als Kontrollparameter bei Patienten mit hohem Infektionsrisiko geeignet, eine schwere Infektion oder deren Komplikation durch eine systemische



Inflammation zu erkennen. Ebenso ist es möglich, die Differentialdiagnose zwischen einer bakteriellen Ursache einer Inflammation und einer nichtbakteriellen Ursache zu erleichtern (Bögel 2000, Karzai et al 1999, Reinhart et al 2000, Meisner 2000).

Prokalzitonin hat in vivo eine Halbwertszeit von 20-24 Stunden und ist in der Plasmaprobe verhältnismäßig stabil. Bei schweren systemischen bakteriellen Infektionen liegen häufig sehr hohe Spiegel vor (Meisner 2000). Nach großen Operationen, Polytraumata oder bei Neugeborenen wird infektionsunabhängig PCT induziert, jedoch nur selten über 5 ng/ml. Die initiale Höhe des Prokalzitoninspiegels steht in engem Zusammenhang mit der Art und der Schwere der Infektion beziehungsweise der daraus resultierenden systemischen Inflammation. Nach Abklingen der Entzündung, zum Beispiel nach Sanierung eines infektiösen Fokus, fällt der PCT-Spiegel entsprechend seiner Halbwertszeit schnell wieder ab. Im Verlauf einer septischen Erkrankung spiegelt PCT die Schwere der Inflammation und die Krankheitsaktivität relativ gut wider.

Somit eignet sich Prokalzitonin auch als Marker für den Krankheitsverlauf, beziehungsweise den Therapieerfolg bei schweren bakteriellen Infektionen mit systemischer Inflammation. Persistierend hohe oder trotz Therapie weiter steigende PCT-Spiegel sprechen für eine ungünstige Prognose des Patienten, wohingegen fallende PCT-Spiegel ein Indiz für die Beherrschung der Infektion und eine gute Prognose darstellen (Meisner 2000, Meisner 2005).

### 5.5.2 Vergleich von MR-proANP und PCT

Prokalzitonin als bereits etablierter Sepsismarker zeigte in unserem Studienkollektiv ebenso wie MR-proANP einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Inflammation ohne Infektion („SIRS“) und Inflammation durch eine Infektion („Sepsis“). Allerdings zeigte MR-proANP dabei eine deutlich geringere Schwankungsbreite als PCT (siehe Tabelle 9 und 12) und könnte somit eine verlässlichere Unterscheidung der beiden Gruppen am ersten Inflammationstag gewährleisten.

Genauer betrachtet war PCT in der Lage, sämtliche ACCP/ SCCM-Kategorien einer Sepsis („Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“) zu differenzieren. Das passt zu den bisherigen Untersuchungen zu PCT, die dem Parameter gute Qualitäten

als Marker für Krankheitsschwere und deren Abstufung bescheinigen (siehe Abschnitt 5.5.1). MR-proANP konnte die einzelnen Kategorien und damit Schweregrade von Inflammation durch Infektion nicht unterscheiden. In dem hier untersuchten Studienkollektiv reflektierte MR-proANP wahrscheinlich eher die Organdysfunktionen in den Kategorien „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ jeweils im Vergleich zur reinen Inflammationskategorie „SIRS“, ohne jedoch zwischen den beiden Schweregraden „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ unterscheiden zu können (siehe Abschnitt 5.3.3).

PCT war ebenso wie MR-proANP nicht in der Lage, ein SIRS von der ACCP/ SCCM-Kategorie „Sepsis“ zu unterscheiden. Lediglich bei den Berechnungen mit Hilfe der sogenannten „gemischten Modelle“ (Abschnitt 5.3.3) zeigte sich, dass MR-proANP als einziger Parameter zwischen „SIRS“ und „Sepsis“ (ohne Organdysfunktionen) unterscheiden kann (nicht statistisch signifikant). Dies ist ein - jedoch hier nicht zu beweisendes - Indiz für eine mögliche zusätzliche Aussagekraft von MR-proANP bei der Unterscheidung zwischen einem SIRS und einem SIRS mit infektiösem Fokus („Sepsis“).

Im Verlauf der vorliegenden Studie war PCT im Vergleich zu MR-proANP deutlich stärker mit der Erkrankungsschwere assoziiert. Außerdem zeigte sich bei der Korrelation des SOFA-Scores und dessen Teilscores ein deutlich stärkerer Zusammenhang mit PCT als mit MR-proANP. Lediglich der Nieren-Teilscore war signifikant stärker mit MR-proANP assoziiert. Nach diesen Ergebnissen sollte PCT eher als MR-proANP geeignet sein, Aussagen über die Krankheitsschwere von kritisch kranken Patienten zu treffen. Möglicherweise ist MR-proANP aber in der Lage, verlässlichere Aussagen zu Organdysfunktionen, insbesondere zu renaler Dysfunktion zu treffen. Ein weiterer Hinweis darauf ist die Tatsache, dass MR-proANP am stärksten mit dem Kreatininwert korrelierte.

MR-proANP und PCT waren mit einem Koeffizienten von 0,33 untereinander korreliert. Auch Morgenthaler et al (2005) konnten in ihrer Arbeit eine signifikante Erhöhung des MR-proANP-Spiegels bei Patienten mit einem erhöhten PCT-Spiegel zeigen. Wenn man also davon ausgeht, dass PCT relativ sicher eine kritische Erkrankung im Sinne einer bakteriellen Infektion anzeigt, so lässt diese Korrelation vermuten, dass MR-proANP

möglicherweise ähnliche Aussagen machen kann. Für PCT konnte keine eigenständige Erklärungskraft am MR-proANP-Spiegel festgestellt werden. Die beiden Parameter scheinen trotz einer Korrelation untereinander unabhängig voneinander zu sein.

Bezüglich der Prognosekraft der Parameter konnte in der vorliegenden Arbeit für MR-proANP eine vergleichbare, leicht bessere AUC nachgewiesen werden als für PCT. Diese Untersuchungen bezogen sich auf den Plasmaspiegel des jeweiligen Markers am ersten Inflammationstag. Für PCT ist bereits bekannt, dass der initiale Wert allein keine sichere Aussage über die Prognose des Patienten machen kann, da zu Beginn sehr hohe Werte beispielsweise nach Fokussanierung rasch abfallen und vielfach eine gute Prognose darstellen können, während teilweise weniger hohe aber persistierende Spiegel eher eine schlechte Prognose bedeuten (Meisner 2000). Bezüglich des MR-proANP-Spiegelverlaufs im Hinblick auf die Prognose des Patienten konnte mit unseren Daten keine sinnvolle Aussage getroffen werden.

Abschließend bleibt zu bemerken, dass MR-proANP mit seiner prognostischen Wertigkeit möglicherweise Vorteile gegenüber PCT bietet, was jedoch größere Studien belegen müssten. Im Hinblick auf die Einschätzung und Abstufung der Krankheits-schwere stellte sich den vorliegenden Daten nach PCT potenter dar als MR-proANP. Bezüglich der Frage einer Unterscheidung von Inflammation („SIRS“) und Inflammation durch Infektion („Sepsis“) war MR-proANP dem PCT überlegen. Allerdings steht fest, dass es zu PCT ein Vielfaches an Studien mit deutlich höherer Fallzahl gibt. Es gilt also weitere, größer angelegte prospektive Studien abzuwarten, um MR-proANP abschließend beurteilen zu können.

## 6 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der MR-proANP-Spiegel beim Menschen geschlechtsspezifisch verschieden ist, wobei Frauen im Mittel höhere Werte aufwiesen. Außerdem wurde ein Anstieg des MR-proANP-Spiegels mit zunehmendem Lebensalter gezeigt.

MR-proANP war bei kritisch Kranken deutlich erhöht und zeigte eine gute Korrelation mit der Erkrankungsschwere. Das untersuchte Prohormon konnte eine systemische Inflammation („SIRS“) von einer Inflammation, bedingt durch Infektion („Sepsis“) sicher unterscheiden. Möglicherweise war dies jedoch eher durch auftretende Organdysfunktionen möglich, als durch die reine Unterscheidung der Inflamationsursache. Eine Abstufung und Differenzierung von Krankheitsschweregraden konnte nicht gezeigt werden. Insgesamt wurde deutlich, dass MR-proANP eher Organdysfunktion, allen voran eine renale Dysfunktion, infolge einer kritischen Erkrankung beschreibt, als eine Infektion an sich.

Die MR-proANP-Plasmaspiegel waren bei nichtüberlebenden Patienten signifikant erhöht, konnten aber nur eine sepsisassoziierte Todesursache vom Überleben trennen. MR-proANP war in der Lage, das Outcome der Patienten vorherzusagen. Nur der APACHE II-Score und die initiale Noradrenalin-dosierung waren MR-proANP in dieser Frage überlegen.

Im Vergleich von MR-proANP mit dem etablierten Marker PCT zeigte sich eine ähnliche prognostische Wertigkeit. MR-proANP konnte eine Inflammation („SIRS“) von einer infektionsbedingten Inflammation („Sepsis“) besser unterscheiden. Auf der anderen Seite war PCT stärker mit der Erkrankungsschwere korreliert und konnte im Gegensatz zu MR-proANP die einzelnen ACCP/ SCCM-Schweregrade einer Sepsis differenzieren.

Unseren Ergebnissen nach hat MR-proANP Potential, bei der Einschätzung von kritisch kranken Patienten und deren Prognose eine Entscheidungshilfe zu sein. Während PCT ein zuverlässiger Marker für bakterielle Infektionen und deren Schweregrad ist, kann MR-proANP am ehesten als Marker für Organdysfunktion und Prognose eines kritisch Kranken empfohlen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

**Aird WC. 2003.** The role of endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Blood. 101: 3765-3777.

**American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. 1992.** Definition and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 20:864-874.

**Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont D, Carcillo J, Pinsky MR. 2001.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med. 29: 1303-1310.

**Atlas SA, Kleinert HD, Camargo MJF, Januszewicz A, Sealey JE, Laragh JH et al. 1984.** Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. Nature. 309: 717-720.

**AWMF: Reinhart K, Brunkhorst FM, Bloos F, Bone HG, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T, Werdan K. 2005.** Diagnose und Therapie der Sepsis - S2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. AWMF-Leitlinien-Register 079/001.

**BA de, Bruneau BG, Kuroski de BM. 1996** Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. Cardiovasc Res. 31: 7-18.

**Barletta G, Lazzeri C, Vecchiarino S, Del Bene R, Messeri G, Dello Sbarba A, Mannelli M, La Villa G. 1998.** Low-dose C-type natriuretic peptide does not affect cardiac and renal function in humans. Hypertension. 31: 802-808.

**Barr CS, Rhodes P, Struthers AD. 1996.** C-type natriuretic peptide. Peptides. 17(7): 1243-1251.

**Berendes E, Van Aken H, Raufjake C, Schmidt C, Assmann G, Walter M. 2001.** Differential secretion of atrial and brain natriuretic peptide in critically ill patients. Anesth Analg. 93: 676-682.

**Bauer M, Brunkhorst FM, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. 2006.** Sepsis – Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Der Anästhesist. 55: 835-845

**Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. 2001.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for sepsis. N Engl J Med. 344: 699-709.

**Beyenbach KW, Petzel DH. 1987.** Diuresis in mosquitoes: role of a natriuretic factor. *News Physiol Sci.* 2: 171–175.

**Bloos F, Reinhart K. 2002.** Neue Therapieansätze bei Sepsis. *Zentralbl Chir.* 127: 174-179.

**Bögel D. 2000.** Procalcitonin - diagnostische Wertigkeit zur Differenzierung verschiedener Schweregrade der Sepsis und zur Erkennung einer Aktivierung des inflammatorischen Systems im Vergleich zu klinisch etablierten Parametern. Dissertation.

**Bold AJ de, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. 1981.** A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci.* 28: 89-94.

**Bold AJ de. 1985.** Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science* 230: 767-70

**Bone RC. 1991.** Sepsis, the sepsis-syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med.* 114: 332-333.

**Bone R. 1996.** Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med.* 24: 1125-1128.

**Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. 1992.** American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864-874.

**Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. 1997.** Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 112: 235-43.

**Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. 2000.** Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med.* 26 (suppl): 148-152.

**Brunkhorst FM, Karzai W, Reinhart K. 2002.** Aktuelle Aspekte zur Sepsisdiagnose. *Zentralbl Chir.* 127 (3): 165-173.

**Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch Th, Weiß Ch, Kaden JJ, Putensen Ch, Borggrefe M, Hoffmann U. 2005.** Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation.* 112: 527-534.

**Burchardi, Larsen, Schuster, Suter. Hrsg. 2004.** Die Intensivmedizin. Neunte Auflage. Springer- Verlag, 852-876.

**Castella X, Artigas A, Bion J & Kari A. 1995.** A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. The European/ North American Severity Study Group. *Crit Care Med* 23:1327-1335.

**Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG, Protter A, Kosuglu T. 1996.** Clearance receptors and endopeptidase 24.11: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol.* 271: 373-380.

**Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, Dhainaut JF, Mira JP, Chiche JD. 2004.** Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 32: 660-665.

**Chen HH, Burnett JC Jr. 1998.** C-type natriuretic peptide. The endothelial component of the natriuretic peptide system *J Cardiovasc Pharmacol.* 32 (Suppl.3): 22-28.

**Chinkers M, Garbers DL, Chang MS, Lowe DG, Chin H, Goeddel DV, Schulz S. 1989.** A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature.* 338: 78-83.

**Clark BA, Elahi D, Epstein FH. 1990.** The influence of gender, age, and the menstrual cycle on plasma atrial natriuretic peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 70: 349-52.

**Clerico A, Iervasi G, Mariani G. 1999.** Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans [Review]. *Horm Metab Res.* 31: 487-98.

**Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG et al. 1998.** Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest.* 21: 170-179.

**Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. 2002.** Circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adult subjects: effects of aging and sex. *Clin Chem Lab Med.* 40: 371-377.

**Clerico A, Emdin M. 2004.** Diagnostic Accuracy and Prognostic Relevance of the Measurement of Cardiac Natriuretic Peptides: A Review. *Clinical Chemistry.* 50: 133-50.

**Coast ChM, Garside ChS, Webster SG, Schegg KM, Schooley DA. 2005.** Mosquito natriuretic peptide identified as a calcitonin-like diuretic hormone in *Anopheles gambiae* (Giles). *Journal of Experimental Biology.* 208, 3281-3291.

**Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, et al. 1986.** Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients: plasma levels and renal, hormonal, and haemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest.* 78: 1362-1374.

**Cohen J. 2002.** The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 420: 885-891.

**Collins E, Bracamonte MP, Burnett JC Jr, Miller VM. 2000.** Mechanism of relaxations to Dendroaspis natriuretic peptide in canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 35: 614–618.

**Corti R, Burnett JC, Rouleau JL, Ruschitzka F, Lüscher TF. 2001.** Vasopeptidase inhibitors A new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation.* 104: 1856-1862.

**Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Livesey JH. 1987.** Effect of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion: inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 65: 765-772.

**Currie MG, Geller DM, Cole BR, Siegel NR, Fok KF, Adams SP, Eubanks SR, Galluppi R, Needleman P. 1984.** Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides (atriopeptins). *Science.* 223:67-69.

**Dellinger RP, Carlet JM, Masur M, et al. 2004.** Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 32: 858-872.

**Denus S de, Pharand Ch, Williamson DR. 2004.** Brain Natriuretic Peptide in the Management of Heart Failure. The Versatile Neurohormone. *Chest.* 125: 652-668.

**Edwards BS, Zimmermann RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. 1988.** Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res.* 62: 191-195.

**Engelmann L. 2001.** Medizin im Dialog. 1: S1.

**Focaccio A, Volpe M, Ambrosio G et al. 1993.** Angiotensin II directly stimulates release of atrial natriuretic factor in isolated rabbit hearts. *Circulation.* 87: 192-198.

**Gardner DG, Deschepper CF, Ganong WF, Hane S, Fiddes J, Baxter JD, Lewicki J. 1986.** Extra-atrial expression of the gene for atrial natriuretic factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 83: 6697-6701.

**Gardner DG, Vlasuk GP, Baxter JD, Fiddes JC, Lewicki JA. 1987.** Identification of atrial natriuretic factor gene transcripts in the central nervous system of the rat. *Proc Natl Acad Sci USA.* 84: 2175-2179.



**Gerlach H, Dhainaut JF, Harbarth St, Reinhart K, Marshall JC, Levy M. 2003.** Meeting report: The PIRO Concept: R is for response. *Crit Care*. 7: 256-259.

**Giannessi D, Andreassi MG, Del Ry S, Clerico A, Colombo MG, Dini N. 2001.** Possibility of age regulation of the natriuretic peptide C-receptor in human platelets. *J Endocrinol Invest*. 24: 8-16.

**Guo HT, Zhu MZ, Lu Sy YU J, Dong MQ, Gao Z, Shi PT. 2001.** Vasonatin peptide attenuates hypoxia-induced increase in  $[Ca^{2+}]$  of cultured rat cardiac fibroblasts. *Acta Physiol Sin*. 53: 286-290.

**Hama N, Itoh H, Shirakami G, Suga S, Komatsu Y, Yoshimasa T, Tanaka I, Mori K, Nakao K. 1994.** Detection of C-type natriuretic peptide in human circulation and marked increase of plasma CNP levels in septic shock patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 198: 1177-1182.

**Hartemink KJ, Groeneveld AB, de Groot MC, Strack van Schijndel RJ, van Kamp G, Thijs LG. 2001.** Alpha-atrial natriuretic peptide, cyclic guanosine monophosphate, and endothelin in plasma as markers of myocardial depression in human septic shock. *Crit Care Med*. 29: 80-7.

**Haug C, Metzele A, Kochs M, Hombach V, Grunert A. 1993.** Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol*. 16: 553-557.

**Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T, Horie H, Ohnishi M, Kinoshita M. 2001.** Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodelling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *JACC*. 37: 1820-1826.

**Haehling von St, Jankowska EA, Morgenthaler NG, Doehner W, Rozentryt P, Filippatos GS, Kohler F, Struck J, Ponikowski P, Bergmann A, Anker StD. 2007.** Comparison of Mid-regional Pro-atrial Natriuretic Peptide (MR-proANP) and N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) as Predictors of Survival in Patients with Chronic Heart Failure (CHF). *JACC*. 50(20): 1973-1980.

**Hoffmann U, Brueckmann M, Bertsch T, Wiessner M, Liebetrau C, Lang S, Haase KK, Borggrefe M, Huhle G. 2005.** Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients. *Clin Lab*. 51(7-8): 373-379.

**Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. 1994.** Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 78: 1428-1435.

**Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. 1990.** Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 86: 1690-1697.

**Jimenez ME, Marshall JC. 2001.** Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 27: 49-62.

**Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S, Inouye K, Yoshida N, Imura H. 1990.** Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett.* 259, 341-345.

**Kangawa K, Matsuo H. 1984.** Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha- hANP). *Bioch Bioph Res Commun.* 13; 118: 131-139.

**Karzai W, Oberhoffer M, Reinhart K. 1999.** Prokalzitonin – ein diagnostischer Parameter bei Sepsis. *Intensivmed.* 36: 493-499.

**Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. 1985.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 13 [10]: 818-829.

**Knaus WA. 2002.** APACHE 1978–2001: The development of a quality assurance system based on prognosis: Milestones and personal reflections. *Arch Surg.* 137: 37-41.

**Knowlton KU, Baracchini E, Ross RS, Harris AN, Henderson SA, Evans SM et al. 1991.** Coregulation of the atrial natriuretic factor and cardiac myosin light chain-2 genes during alpha-adrenergic stimulation of neonatal rat ventricular cells. *J Biol Chem.* 226: 7759-7768.

**Komatsu Y, Nakao K, Suga S, Ogawa Y, Mukoyama M, Arai H, Shirakami G, Hosoda K, Nakagawa O, Hama N. 1991.** C-type natriuretic peptide in rats and humans. *Endocrinology.* 129: 1104-1106.

**Koller K J, Lowe DG, Bunnett GL, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Goeddel DV. 1991.** Selective activation of the B-natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science (Wash. DC).* 252: 120-123.

**Kompetenznetz Sepsis: Engel C, Brunkhorst FM, Reinhart K, Löffler M. 2008.** Prävalenz, Morbidität und Mortalität der schweren Sepsis auf deutschen Intensivstationen: Ergebnisse einer bundesweiten Querschnittserhebung des Kompetenznetzes Sepsis.

**Krüger St, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann Ch, Baum H, Morgenthaler NG, Suttorp N, Welte T, CAPNETZ Study Group. 2007.** Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia. *Intensive Care Medicine, Vol 33-12:* 2069-78.

**Kuwahara K, Saito Y, Harada M, Ishikawa M, Ogawa E, Miyamoto Y, Hamanaka I, Kamitani S, Kajiyama N, Takahashi N, Nakagawa O, Masuda I, Nakao K. 1999.** Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocyte–nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro. *Circulation*. 100: 1116-1124.

**Le Gall JR, Lemeshow St, Saulnier F. 1993.** A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/ North American Multicenter Study. *JAMA*. 270: 2957-2963.

**Levin ER, Gardner DG, Samson WK. 1998.** Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 339: 321-328.

**Levin ER, Isackson PJ, Hu RM. 1991.** Endothelin increases atrial natriuretic peptide production in cultured rat diencephalic neurons. *Endocrinology*. 128: 2925-2930.

**Levin ER, Frank HJ. 1991.** Natriuretic peptides inhibit rat astroglial proliferation: mediation by C receptor. *Am J Physiol*. 261: 453-457.

**Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al 2003.** SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATS/ SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 31: 1250-1256.

**Lisy O, Jougasaki M, Heublein DM, Schirger JA, Chen HH, Wennberg PW, Burnett JC Jr. 1999.** Renal actions of synthetic Dendroaspis natriuretic peptide. *Kidney Int*. 56:502-508.

**Lisy O, Lainchbury JG, Leskinen H, Burnett JC Jr. 2001.** Therapeutic Actions of a New Synthetic Vasoactive and Natriuretic Peptide, Dendroaspis Natriuretic Peptide, in Experimental Severe Congestive Heart Failure. *Hypertension*. 37: 1089-1094.

**Lu SY, Zhu MZ, Guo HT, Yu J, Wei QM. 2002.** Inhibition of moderate hypoxia-induced protein synthesis by vasonatin peptide in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Acta Physiol Sin*. 54: 7-11.

**Lu SY, Zhu MZ, Wang DS, Chen SY, Zhang WD, Dong H, Yu J, Guo HT. 2004.** Inhibition of the Proliferation of Smooth Muscle Cells From Human Coronary Bypass Vessels by Vasonatin Peptide. *Physiol. Res*. 32: 387-393.

**Magga J, Vuolteenaho O, Tokola H et al. 1998.** B-type natriuretic peptide: A myocytespecific marker for characterizing loadinduced alterations in cardiac gene expression. *Ann Med*. 30 (Suppl 1): 39–45.

**Markgraf R, Deutschinoff G, Pientka L, Scholten T, Lorenz C. 2001.** Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Crit Care* 5(1): 31-6.

**Marshall JC, Sweeney D. 1990.** Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome. Arch Surg. 125: 17-23.

**Marshall JC, Vincent JL, Fink MP et al. 2003.** Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. Crit Care Med

**Martin GS, Mannino DM, Eaton St, Moss M. 2003.** The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 348: 1546-1554.

**Masiá M, Jana Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hernández I, Shum C, Gutiérrez F. 2007.** Midregional ProA-Type Natriuretic Peptide and Carboxy-Terminal Provasopressin May Predict Prognosis in Community-Acquired Pneumonia. Clin Chem. 53(12): 2193-2201.

**Matot I, Sprung ChL. 2001.** Definition of Sepsis. Intensive Care Med. 27: S3-S9.

**Mazul-Sunko B, Zarkovic N, Vrkic N, Klinger R, Peric M, Bekavac-Beslin M, Novkoski M, Krizmanic A, Gvozdenovic A, Topic E. 2001.** Proatrial natriuretic peptide hormone from right atria is correlated with cardiac depression in septic patients. J Endocrinol Invest. 24: RC22-RC24.

**Mazul-Sunko B, Zarkovic N, Vrkic N, Antoljak N, Bekavac- Beslin M, Heitzler VN, Siranovic M, Krizmanic-Dekanic A, Klinger R. 2004.** Proatrial Natriuretic Peptide (1–98), but Not Cystatin C, Is Predictive for Occurrence of Acute Renal Insufficiency in Critically Ill Septic Patients. Nephron Clin Pract. 97: 103-107.

**McCullough PA, Omland T, Maisel AS. 2003.** B-type natriuretic peptides: A diagnostic breakthrough for clinicians. Rev Cardiovasc Med. 4: 72-80.

**McLean AS, Huang StJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. 2003.** The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. Crit Care Med. 31: 2611-2618.

**McLean AS, Huang StJ. 2005.** The applications of B-type natriuretic peptide measurement in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care. 11: 406-412.

**Meyer B, Wexberg P, Berger R, Moertl D, Morgenthaler N, Struck J, Bergmann A, Heinz G, Pacher R, Huelsmann M. 2007.** Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide is a strong predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. Crit Care Med. 11 (Suppl 2): P456.

**Meisner M. 2000.** Prokalzitonin (PCT) Ein neuer, innovativer Infektionsparameter- Biochemische und klinische Aspekte. 3. Auflage. Thieme Verlag.

**Meisner M. 2005.** Biomarkers of sepsis: clinically useful? Curr Opin Crit Care. 11: 473-480.

**Mir ThS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H, Läer St, Weil J. 2003.** Plasma Concentrations of Aminoterminal Pro Atrial Natriuretic Peptide and Aminoterminal Pro Brain Natriuretic Peptide in Healthy Neonates: Marked and Rapid Increase After Birth. Pediatrics. 112: 896-899.

**Misono KS, Fukumi H, Grammer RT, Inagami T. 1984.** Rat atrial natriuretic factor: complete amino acid sequence and disulfid linkage essential for biological activity. Biochem Biophys Res Commun.119: 524-529.

**Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M et al. 2005.** Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. Crit Care. 9: R37-R45.

**Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H. 2002.** Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. Intensiv Care Med. 28: 1440-1446.

**Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, Buchardi H. 2007.** A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. Crit Care. 11:R69.

**Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al. 1991.** Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. J Clin Invest. 87:1402-1412.

**Müller B, Süess E, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, Stolz D, Tamm M, Morgenthaler NG, Christ- Crain M. 2006.** Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. Journal of Internal Medicine. 260: 568-576.

**Müller-Werdan U, Witthaut R, Werdan K. 1997.** Endotoxins as potential mediators of myocardial depression. In: The Role of Immune Mechanisms in Cardiovascular Disease. Edited by Schultheiss H-P, Schwimmbeck P. Berlin: Springer. 145-156.

**Müller-Werdan U, Buerke M, Werdan K. 2003.** Fortschritte in der Therapie der Sepsis. Der Internist. 44: 1531-1540.

**Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. 2004.** The Natriuretic Peptides in Cardiovascular Medicine. *Curr Probl Cardiol.* 29: 707-769.

**Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. 1995.** Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* 96: 1280-1287.

**Nakao K, Morii N, Itoh H, Yamada T, Shiono S, Sugawara A et al. 1986.** Atrial natriuretic polypeptide in the brain: implication of central cardiovascular control. *J Hypertens.* 4 (suppl 6): 492-496.

**Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. 1992.** Molecular biology and biochemistry of the natriuretic system. I. Natriuretic peptides. *J Hypertens.* 10: 1111-1114.

**Nazario B, Hu RM, Pedram A, Prins B & Levin ER. 1995.** Atrial and brain natriuretic peptides stimulate the production and secretion of C-type natriuretic peptide from bovine aortic endothelial cells. *J Clin Invest.* 95: 1151-1157.

**Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T, Meier- Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K. 1996.** Procalcitonin (ProCT) correlates better with the ACCP/ SCCM consensus conference definitions than other specific markers of the inflammatory response. *Clin Intens Care.* 7, suppl 1: 46.

**Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. 1999.** Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 37(3): 363-368.

**Oelkers W, Kleiner S, Bahr V. 1988.** Effects of incremental infusions of atrial natriuretic factor on aldosterone, renin and blood pressure in humans. *Hypertension.* 12: 462-467.

**Parillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. 1990.** Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 113: 227-242.

**Parillo JE. 1993.** Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med.* 329:1471-1477.

**Parker MM, McCathy KE, Ognibene FP, Parillo JE. 1990.** Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest.* 97: 16-31.

**Parker MM, Ognibene FP, Parrillo JE. 1994.** Peak systolic pressure/ endsystolic volume ratio, a load-independent measure of ventricular function, is reversibly decreased in human septic shock. *Crit Care Med.* 22: 1955-1959.

**Pettila V, Pettila M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O. 2002.** Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 30: 1705-1711.

**Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. 1997.** Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med.* 23: 553-560.

**Porter JG, Catalano R, McEnroe G, Lewicki JA, Protter AA. 1992.** C type natriuretic peptide inhibits growth factor-dependent DNA synthesis in smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 263: 1001-1006.

**Potter LR, Hunter T. 2001.** Guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors: structure and regulation. *J Biol Chem.* 276: 6057-6060.

**Redl G, Woodson L, Traber LD, Rogers CS, Abdi S, Flynn JT, Herndon DN, Traber DL. 1992.** Mechanism of immunoreactive atrial natriuretic factor release in an ovine model of endotoxemia. *Shock.* 38: 34-41.

**Reinhart K, Karzai W, Meisner M. 2000.** Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med.* 26: 1193-1200.

**Reinhart K, Brunkhorst FM. 2002.** Die Sepsis - Eine Herausforderung für die Medizin und das Gesundheitswesen. *Zentralbl Chir.* 127: 161-163.

**Reith & Rauchschalbe. 2007.** Pro-atrial natriuretic peptide (proANP) a new prognostic marker in clinical outcome of critically ill patients. *Polski Przegląd chirurgiczny.* 79, 3: 161-166.

**Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Webster MWI, Yandle TG, Espiner EA. 1985.** Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet.* 1: 545-549.

**Richards AM, Crozier IG, Yandle TG et al. 1993.** Brain natriuretic factor: Regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J.* 69: 414-417.

**Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddoze Ch, Forel JM, Barrau K, Loundou A, Perrin G, Auffray JP, Portugal H, Papazian L. 2005.** NH2 terminal pro- brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med.* 33: 1001-7.

**Ruskoaho H. 2003.** Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev.* 24: 341-56.

**Rychlik R et al. 2000.** Sozioökonomische Relevanz der Sepsis in Deutschland. *Gesundh Ökon Manag.* 5: 67-72.

**Sagnella GA. 2001.** Atrial natriuretic peptide mimetics and vasopeptidase inhibitors. *Cardiovasc Res.* 51: 416-428.

**Saper CB, Standaert DG, Currie MG, Schwartz D, Geller DM, Needleman P. 1985.** Atriopeptin-immunoreactive neurons in the brain: presence in cardiovascular regulatory areas. *Science.* 227: 1047-1049.

**Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M. 1999.** Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly inpatients greater than normal? *Coron Artery Dis.* 10: 537-40.

**Schirger JA, Heublein DM, Chen HH, Lisy O, Jougasaki M, Wennberg PW, Burnett JC Jr. 1999.** Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc.* 74: 126-130.

**Schottmüller H. 1914.** Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med.* 31: 257-280.

**Schroder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stuber F. 1998.** Gender differences in human sepsis. *Arch surg.* 122: 1200-1205.

**Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JCG. 1988.** Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol.* 255: R6-R13.

**Schulz S, Singh S, Bellet RA, Singh G, Tubb DJ, Chin H, Garbers DL. 1989.** The primary structure of a plasma membrane guanylate cyclase demonstrates diversity within this few receptor family. *Cell.* 58: 1155-62.

**Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, PipKorn R, Forssmann WG. 1998.** Isolation and structural analysis of urodilatin, a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr.* 66:752-759.

**Schuster HP. Hrsg. 1995.** Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Zweite Aufl. Springer-Verlag.



**Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin CH, Lazdunski M. 1992.** A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the Green Mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem.* 267: 13928-13932.

**Seidman CE, Bloch KD, Klein KA, Smith JA, Seidman JG. 1984.** Nucleotide sequences of the human and mouse atrial natriuretic factor genes. *Science* 226: 1206-1209.

**Sielenkämper A, Fischer L, Freise H, Aken van H. 2005.** Pathophysiologie der Sepsis. *Intensivmedizin* up2date. 1: 9-19.

**Stein BC, Levin RI. 1998.** Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J.* 135: 914-923.

**Stingo AJ, Clavell AL, Aarhus LL , Burnett JC Jr. 1992a.** Cardiovascular and renal actions of C-type natriuretic peptide. *Am J Physiol.* 262: 308-312.

**Stingo AJ, Clavell AL, Heublein DM, Wei CM, Pittelkow MR, Burnett JC Jr. 1992b.** Presence of C-type natriuretic peptide in cultured human endothelial cells and human plasma. *Am J Physiol.* 263: 1318-1321.

**Sudoh T, Kangawa K, Minamino N et al. 1988.** A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 332: 78–81.

**Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. 1990.** C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 168: 863-870.

**Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Imura H. 1992a.** Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor- $\beta$ . *J Clin Invest.* 90: 1145-1149.

**Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K. 1992b.** Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology.* 130: 229-239.

**Suga S, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Yoshimasa T, Nakao K. 1993.** Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells--evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology.* 133: 3038-3041.

**Suttner StW, Boldt J. 2004.** Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 10: 336–341.

**Tanaka T, Hasegawa K, Fujita M et al 1998.** Marked elevation of brain natriuretic peptide levels in pericardial fluid is closely associated with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 31: 399-403.

**Thibault G, Garcia R, Gutkowska J, Bilodeau J, Lazure C, Seidah NG, Chretien M, Genest J, Cantin M. 1987.** The propeptide Asn1-Tyr126 is the storage form of rat atrial natriuretic factor. *Biochem J.* 241: 265-272.

**Tilg H, Trehu E, Atkins MB et al. 1994.** Interleukin-6 (IL-6) as an anti- inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood.* 83: 113-118.

**Tomaru Ki K, Arai M, Yokoyama T, Aihara Y, Sekiguchi Ki K, Tanaka T, Nagai R, Kurabayashi M. 2002.** Tanscriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 34: 649-659.

**Tung RH, Garcia Ch, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Januzzi JL. 2004.** Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med.* 32:1643-1647.

**Ueda R, Yokouchi M, Suzuki T, Otomo E, Katagiri T. 2003.** Prognostic value of high plasma brain natriuretic peptide concentrations in very elderly persons. *Am J Med.* 114: 266-70.

**Vallet B. 2002.** Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med.* 30: 229-234.

**Vesely DL, Cornett LE, MacLeod SL, Nash AA, Norris JS. 1990.** Specific binding sites for prohormone atrial natriuretic peptides 1–30, 31–67, and 99–126. *Peptides.* 11: 193-197.

**Vesely DL, Douglass MA, Dietz JR, Gower WR Jr, McDormick MT, Rodriguez-Paz G, Schocken DD. 1994.** Three peptides form the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produce a diuresis, natriuresis, and/ or kaliuresis in humans. *Circulation.* 90: 1129-1140.

**Vesely DL. 1995.** Atrial natriuretic hormones originating from the N-terminus of the atrial natriuretic factor pro-hormone. *Clin Exp Pharm Physiol.* 22:108-114.

**Vesely DL. 2001.** Atrial natriuretic peptides in pathophysiological diseases. *Cardiovasc Res.* 51: 647-658.

**Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonca A, Bruining H , Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 1996.** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis- Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 22: 707-710.

**Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. 1998.** Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/ failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 26: 1793-1800.

**Vincent JL. 2002.** Sepsis definitions. *Lancet Infect Dis.* 2: 135.

**Vincent JL, Sakr Y, Sprung ChL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, LeGall JR, Payen D, on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. 2006.** Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 34: 344-353.

**Wahl HG, Herzum I, Renz H. 2003.** Sepsis and Markers of Sepsis - An update. *J Lab Med.* 27: 431-439.

**Wei C, Heublein DM, Perrella MA et al. 1993a.** Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 88: 1004-1009.

**Wei CM, Kim CH, Miller VM, Burnett JC Jr. 1993b.** Vasonatin peptide: a unique synthetic natriuretic and vasorelaxing peptide. *J Clin Invest.* 92: 2048-2052.

**Wei CM, Aarhus LL, Miller VM, Burnett JC. 1994.** The actions of natriuretic peptides on isolated human saphenous veins and internal mammary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 23: 177A.

**Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg). 2005.** Sepsis und MODS. Springer Verlag. S49.

**Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. 2000.** Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender and disease process and outcome. *Intensive care medicine.* 26: 167-172.

**Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. 1997.** The natriuretic-peptide family. *Lancet.* 349: 1307-1310.

**Wijeyaratne CN, Moulton PJA. 1993.** The effect of a-human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 76: 343-346.

**Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, et al. 2003.** Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med.* 29: 1696-702.

**Witthaut R. 2004.** Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care.* 8: 342-349.

**Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. 2000.** Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97: 8525-8529.

**Yandle TG. 1994.** Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med.* 235: 561-576.

**Yang-Feng TL, Floyd-Smith G, Nemer M, Drouin J, Francke U. 1985.** The pronatriodilatin gene is located on the distal short arm of human chromosome 1 and on mouse chromosome 4. *Am J Hum Genet.* 37: 1117-1128.

**Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al. 1994.** Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation.* 90: 195-203.

**Yoshibayashi M, Saito S, Nakao K. 1996.** Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide-physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review. *Eur J Endocrinol.* 135: 265-268.

**Yoshimura M, Yasue H, Morita E et al. 1991.** Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 84: 1581-1588.

## 8 Anhang

### 8.1 Lebenslauf

#### Persönliche Daten:

Name:	Fuchs
Vorname:	Frank
Geburtsdatum	06. September 1978
Geburtsort:	Bad Salzungen
Familienstand:	ledig

#### Schulbildung:

September 1985 bis Juli 1992	„Polytechnische Oberschule“ Bad Liebenstein
September 1992 bis Juni 1997	Staatliches Gymnasium Bad Liebenstein
	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

#### Hochschulbildung:

Oktober 1998	Immatrikulation Studiengang Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
August 2000	Physikum
August 2001	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
August 2003	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
November 2004	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

#### Berufliche Tätigkeit

Januar 2005	Assistenzarzt Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, FSU Jena (aktuell 4. Ausbildungsjahr Anästhesie)
-------------	--

Jena, am 14. September 2008

Frank Fuchs

## 8.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

OA Dr. med. F. Bloos

(Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, FSU Jena)

Prof. Dr. K. Wegscheider

(Institut für Statistik und medizinische Biometrie, Universität Hamburg)

- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, am 14. September 2008

Frank Fuchs, Verfasser

### 8.3 Danksagung

Für die Ermöglichung dieser Arbeit möchte ich dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Herrn Prof. Dr. K. Reinhart, danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. F.M. Brunkhorst und Herrn Dr. F. Bloos, die mit viel Geduld stets verständnisvolle Ansprechpartner waren, und somit wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. K. Wegscheider bedanken (Institut für Statistik und medizinische Biometrie, Universität Hamburg).

Ein Dankeschön auch an alle Mitarbeiter der Intensivstation, insbesondere den Studienschwestern der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie und den Pflegekräften, die uns nach besten Möglichkeiten halfen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dipl. Ing. F. Reißner der EDV-Abteilung der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der FSU Jena für die Unterstützung bei der Erstellung der Patientendatenbank.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie ganz herzlich für deren Geduld und Unterstützung.

## 8.4 Datenerhebungsbogen

### Indikation für ITS-Aufnahme

Postoperative Patienten	Nichtoperative Patienten
<input type="checkbox"/> Severe Sepsis / Septic Shock <input type="checkbox"/> Polytrauma <input type="checkbox"/> Eingriff an den Herzkranzgefäßen (ACVB) <input type="checkbox"/> Eingriff an peripheren Gefäßen <input type="checkbox"/> Eingriff an Herzklappen <b>Tumorchirurgie</b> <input type="checkbox"/> Oropharynx <input type="checkbox"/> Ösophagus <input type="checkbox"/> Thorax <input type="checkbox"/> Gastrointestinaltrakt <input type="checkbox"/> Urogenitaltrakt <input type="checkbox"/> Intrakraniell <input type="checkbox"/> Wirbelsäule <input type="checkbox"/> Neurochirurgie (ohne Tumorchirurgie) <b>Postoperative Organversagen</b> <input type="checkbox"/> neurologisch <input type="checkbox"/> kardiovaskulär <input type="checkbox"/> respiratorisch <input type="checkbox"/> gastrointestinal <input type="checkbox"/> metabolisch <input type="checkbox"/> renal <input type="checkbox"/> Sonstiges _____	<input type="checkbox"/> Severe Sepsis / Septic Shock <b>Respiratorische Insuffizienz durch</b> <input type="checkbox"/> Asthma / Allergie <input type="checkbox"/> Chronisch obstruktive Lungenerkrankung <input type="checkbox"/> nicht kardiogenes Lungenödem (ARDS) <input type="checkbox"/> Atemstillstand <input type="checkbox"/> Aspiration <input type="checkbox"/> Intoxikation <input type="checkbox"/> Lungenembolie <input type="checkbox"/> Infektion <input type="checkbox"/> Neoplasie <b>Dekompensierte Herzinsuffizienz durch</b> <input type="checkbox"/> Arterieller Hypertonus <input type="checkbox"/> Arrhythmien <input type="checkbox"/> Intrakranielle Blutung <input type="checkbox"/> Intoxikation (Medikamente, Drogen) <input type="checkbox"/> Diabetisches Koma / Ketoazidose <input type="checkbox"/> Gastrointestinale Blutung <input type="checkbox"/> Leberversagen <input type="checkbox"/> Pankreatitis <input type="checkbox"/> Alkoholdelir <b>Andere Organversagen</b> <input type="checkbox"/> neurologisch <input type="checkbox"/> kardiovaskulär <input type="checkbox"/> respiratorisch <input type="checkbox"/> gastrointestinal <input type="checkbox"/> metabolisch <input type="checkbox"/> renal <input type="checkbox"/> Sonstiges _____

APACHE II/SAPS II-Score: am meisten von der Norm (cut-off in Klammern) abweichende 24-Stunden-Werte. (!) erhält der Pat. Katecholamine ?

Alter \_\_\_\_\_ Jahre Temp. \_\_\_\_\_ °C (37,2) Atemfreq. \_\_\_\_\_ /min (18) GCS\* \_\_\_\_\_ Herzfreq. \_\_\_\_\_ /min (90)  
 Syst. BD \_\_\_\_\_ mmHg Diast. BD \_\_\_\_\_ mmHg MAP \_\_\_\_\_ mmHg (!) (90) Hämatokrit \_\_\_\_\_ % (38)  
 PaO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ kP\*\* (min) art. pH \_\_\_\_\_ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> \_\_\_\_\_ mmol/l K \_\_\_\_\_ mmol/l (4,5) Na \_\_\_\_\_ mmol/l (140)  
 Leukos \_\_\_\_\_ (9000) Bilirubin \_\_\_\_\_ mmol/l (max) Kreatin. \_\_\_\_\_ µmol/l (88,4) Harnstoff \_\_\_\_\_ mmol/l (max) Urin \_\_\_\_\_ ml/24Std.

\*GCS: bei sedierten Pat. immer den besten vermuteten Wert angeben (presumed score in absence of sedation), \*\* mmHg=7,50xkPa

**Art der Zuweisung** ☐ Noteingriff ☐ nicht operativer Notfall ☐ Elektiveingriff

**Akute Niereninsuffizienz** : ☐ nein ☐ ja (Kreatinin >1,5 mg/dl und Urin ≤ 500 ml/Tag, keine chron. Dialyse)

**Chron. Erkrankung\*** ☐ Leberzirrhose ☐ Herzinsuff. NYHA IV ☐ schwere Lungenerkrankung  
☐ Niereninsuffizienz ☐ Immunschwäche

**(!) Katecholamintherapie** ☐ ja wenn Vasopressoren >0,1 µg/kg/min: MAP < 49 mmHg annehmen (4 Punkte), ansonsten 50-69 mmHg annehmen (2 Punkte)

\*Definitionen:

**Leberversagen,-zirrhose:** durch eine Biopsie belegte Zirrhose, belegte portale Hypertension, Ösophagusvarizenblutungen, Leberversagen, Leberkoma in der Anamnese.  
**NYHA IV:** Ruhedyspnoe, unfähig zu normalen Haushaltsverrichtungen, Treppensteigen auf dem Boden einer kardialen Erkrankung.  
**Lungenerkrankung:** chronisch restriktive oder obstruktive oder vaskuläre Lungenerkrankung; unfähig Treppen zu steigen, Haushalt zu verrichten. Oder: dokumentierte schwere Hypoxie, Hypercapnie, sekundäre Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertonie (>40 mmHg); oder Heimbeatmung.  
**Terminale Niereninsuffizienz:** Patient erhält chronische Dialyse  
**Immunschwäche:** Patient erhält Chemotherapie, Bestrahlung, Langzeit-Cortison-Therapie oder hat eine maligne hämatologische Erkrankung oder AIDS.

APACHE-II Score (Punkte):



SAPS-II (Punkte):



### Injury Severity Score

1. Schädel und Hals \_\_\_\_\_ 2. Gesicht \_\_\_\_\_ 3. Thorax \_\_\_\_\_ 4. Abdomen \_\_\_\_\_  
 5. Extremitäten \_\_\_\_\_ 6. Haut \_\_\_\_\_

**Schweregrad-Klassifikation:**

1 leichte Verletzung;  
 2 mäßig schwere Verletzung;  
 3 ernste, nicht lebensbedrohliche Verletzung;  
 4 schwere, lebensbedrohliche Verletzung;  
 5 sehr schwere Verletzung; Überleben fraglich;  
 6 Zum Tode führende Verletzung.



# Erhebungsbogen Infektion (Version 5.7) Verlaufsbogen Datum \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ITS-Tag \_\_\_\_

Lfd.-Nr. \_\_\_\_\_ ITS-Nr. \_\_\_\_\_ Fall.-Nr. \_\_\_\_\_ Pers.-Nr. \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_ Vorname \_\_\_\_\_ Geb.-Datum \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Labor **n=niedrigster Wert, h=höchstster Wert**

<sup>n</sup>Quick \_\_\_\_\_ % <sup>h</sup>PTT \_\_\_\_\_ sek <sup>n</sup>Fibrinogen \_\_\_\_\_ <sup>n</sup>ATIII \_\_\_\_\_ % <sup>h</sup>D-Dimere \_\_\_\_\_ mmol/l  
<sup>n</sup>Thrombos \_\_\_\_\_ Leukos \_\_\_\_\_ (<sup>n-h</sup>:9000) <sup>h</sup>CRP \_\_\_\_\_ mg/l <sup>h</sup>PCT \_\_\_\_\_ ng/ml <sup>h</sup>Laktat \_\_\_\_\_ mmol/l  
<sup>h</sup>Bilirubin, ges. \_\_\_\_\_ µmol/l <sup>h</sup>Kreatinin \_\_\_\_\_ µmol/l <sup>n</sup>Krea-Cl. \_\_\_\_\_ ml/min <sup>n</sup>BE \_\_\_\_\_ mmol/l <sup>n</sup>Albumin \_\_\_\_\_ mmol/l

## Medikamente

**Antikoag.:** ☐ frakt. Heparin ☐ unfrakt. Heparin ☐ Danaparoid ☐ Hirudin ☐ Cumarine Tagesdosis \_\_\_\_\_

**Katecholamine:** ☐ Adrenalin: \_\_\_\_\_ µg/kg/min ☐ Noradrenalin \_\_\_\_\_ µg/kg/min ☐ Dobutamin \_\_\_\_\_ µg/kg/min

(mind. 1 Stunde!) ☐ Dopamin: \_\_\_\_\_ µg/kg/min ☐ PDE-Hemmer: \_\_\_\_\_ mg/h ☐ Vasopressin: \_\_\_\_\_ µg/kg/min

**Diuretika** ☐ Furosemid: \_\_\_\_\_ mg/h **Sonstige** ☐ Hydrocortison: \_\_\_\_\_ mg/h ☐ Immunsuppressiva (HTx) \_\_\_\_\_

## Studienmedikamente (auch LPS-Absorber!)

☐ \_\_\_\_\_ ☐ \_\_\_\_\_ ☐ \_\_\_\_\_

## Blutprodukte

☐ EK / 24Std. \_\_\_\_\_ E ☐ FFP / 24 Std. \_\_\_\_\_ E ☐ TK / 24 Std. \_\_\_\_\_ E ☐ ATIII / 24 Std. \_\_\_\_\_ IE ☐ PPSB / 24 Std. \_\_\_\_\_ IE

☐ Haemokompl. / 24 Std. \_\_\_\_\_ g ☐ Sonst./24Std. \_\_\_\_\_ (hier bitte Drotrecogin  $\alpha$  (aktiviert) [Xigris®] angeben)

## Invasive Maßnahmen

**Nierenersatzverfahren.** ☐ nein ☐ ja von 04:00-8:00 morgens? ☐ ja  $\Sigma$ : \_\_\_\_\_ (Stunden)

**Mechanische Kreislaufunterstützung\*:** ☐ nein ☐ ja, Typ: \_\_\_\_\_ \*(BVAD, LVAD, ECMO, etc.)

**Sonstige:** ☐ nein ☐ ja (Art): \_\_\_\_\_

## SOFA-Score

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>\* \_\_\_\_\_ ☐ Beatmung ☐ peep \_\_\_\_\_ GCS best points \_\_\_\_\_ MAP \_\_\_\_\_ mmHg Diurese \_\_\_\_\_ ml/24Std

SaO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ O<sub>2</sub>-Zufuhr (l/min) \_\_\_\_\_ (\* PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Cobra-Daten nur bei beatmetem Pat. verwertbar., notiere SaO<sub>2</sub> oder paO<sub>2</sub> und höchste transnasale O<sub>2</sub>-Zufuhr)

Thrombozyten, Bilirubin, Kreatinin siehe unter Labor; Katecholamine siehe unter Medikamente.

### Kreislauffunktions- Score ☐ (fehlt) ☐

0= MAP > 70 mmHg  
 1= MAP < 70 mmHg  
 2= Dopamin  $\leq 5$  oder Dobutamin (jede Dosis)  
 3= Dopamin > 5 ( $\leq 15$ ), oder Noradrenalin < 0,1  
 oder Adrenalin < 0,1  
 4= Dopamin > 15, oder Noradrenalin > 0,1  
 oder Adrenalin > 0,1

Adrenergika sollten über mindestens 1 Stunde  
 verabreicht worden sein, Dosis in µg/kg/min.

### Nierenfunktions- Score ☐ (fehlt) ☐

0= Kreatinin < 110 µmol/l  
 1= Kreatinin 110-170 µmol/l  
 2= Kreatinin 171-299 µmol/l  
 3= Kreatinin 300-440 µmol/l **oder** Diurese < 500 ml/die  
 4= Kreatinin > 440 µmol/l **oder** Diurese < 200 ml/die

### Leberfunktions-Score ☐ (fehlt) ☐

0= Bilirubin-Gesamt < 20 µmol/l  
 1= Bilirubin-Gesamt 20-32 µmol/l  
 2= Bilirubin-Gesamt 33-101 µmol/l  
 3= Bilirubin-Gesamt 102-204 µmol/l  
 4= Bilirubin-Gesamt > 204 µmol/l

### Respirations- Score ☐ (fehlt)

• niedrigster PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Wert der letzten 24 Stunden  
 • Beatmung ist definiert als invasive Beatmung  
 0= PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 400  
 1= PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 400  
 2= PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300  
 3= PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 (unter Beatmung)  
 4= PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100 (unter Beatmung)

### Gerinnungs- Score ☐ (fehlt)

0= Thrombozyten > 150.000  
 1= Thrombozyten < 150.000  
 2= Thrombozyten < 100.000  
 3= Thrombozyten < 50.000  
 4= Thrombozyten < 20.000

### ZNS (GCS-Score) ☐ (fehlt)

0= GCS  $\geq 14$  Pat. unter  
 1= GCS 13-14 Sedation  
 2= GCS 10-12 besten  
 3= GCS: 6-9 vermuteten Wert  
 4= GCS < 6 angeben.

## Mikrobiologische Diagnostik

Neuer mikrobiologischer Befund?

<b>Blutkultur</b>	vom ____/____/____ Erreger: _____	neg. Befund bzw. Standortflora <input type="checkbox"/>
Konsequenz:	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> S _____	
<b>Fremdmaterial</b>	vom ____/____/____ Erreger: _____	neg. Befund bzw. Standortflora <input type="checkbox"/>
Konsequenz:	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> S _____	
<b>Abstrich</b>	vom ____/____/____ Erreger: _____	neg. Befund bzw. Standortflora <input type="checkbox"/>
Konsequenz:	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> S _____	
<b>Trachealabstr.</b>	vom ____/____/____ Erreger: _____	neg. Befund bzw. Standortflora <input type="checkbox"/>
Konsequenz:	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> S _____	
<b>BAL</b>	vom ____/____/____ Erreger: _____	neg. Befund bzw. Standortflora <input type="checkbox"/>
Konsequenz:	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> S _____	
<b>Stuhl</b>	vom ____/____/____ Erreger: _____	neg. Befund bzw. Standortflora <input type="checkbox"/>
Konsequenz:	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> S _____	
<b>Urin</b>	vom ____/____/____ Erreger: _____	neg. Befund bzw. Standortflora <input type="checkbox"/>
Konsequenz:	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> S _____	
<b>Sonst.</b>	vom ____/____/____ Erreger: _____	neg. Befund bzw. Standortflora <input type="checkbox"/>
Konsequenz:	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> S _____	
<b>Pilz-Serologie</b>	vom ____/____/____ Konsequenz: <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> S _____	

<b>Ag-Titer</b>	<b>IgM-Titer</b>	<b>Ag-Titer</b>	<b>IgM-Titer</b>
<input type="checkbox"/> Candida alb.	_____	<input type="checkbox"/> Candida Ssp.	_____
<input type="checkbox"/> Aspergillus	_____	<input type="checkbox"/> Sonstige	_____
<b>Virus-Diagnostik</b>	vom ____/____/____	Konsequenz: <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> S _____	
<b>Ag-Titer</b>	<b>IgM-Titer</b>	<b>Ag-Titer</b>	<b>IgM-Titer</b>
<input type="checkbox"/> _____	_____	<input type="checkbox"/> _____	_____
<input type="checkbox"/> _____	_____	<input type="checkbox"/> _____	_____

Konsequenz: Antibiotikawechsel, op. Herdsanierung, Katheter-Wechsel, weitere Diagnostik, Keine Konsequenz, Sonst. Konsequenz

## Infektionen

<input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Asymptomatische Bakteriurie	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Sonst. Harnwegsinfekt	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Oberflächliche Wundinfektion	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Tiefe Wundinfektion	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Infekt. Op-Ort ohne Wundinfekt.	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Pneumonie	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Tracheobronchitis	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Intrakranielle Infektion	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Meningitis/Ventrikulitis	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Endokarditis	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Myokarditis/Perikarditis	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Mediastinitis	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Infekt. Gastrointestinaltrakt	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Gastroenteritis	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Intraabdominelle Infektion	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Sonstige Infektion	<i>Fokus bei Sepsis:</i> <input type="checkbox"/> definitiv <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich

\_\_\_\_\_ (bitte benennen)

Wurde heute eine neue Infektion diagnostiziert?

☐ ja

Als interkurrente Diagnose eintragen!

## Kriterien für Severe Sepsis oder Septic Shock

Kriterien erfüllen ☐ SIRS ☐ Sepsis ☐ Severe Sepsis ☐ Septic Shock ☐ keine

## I Schwere inflammatorische Wirtsreaktion mind. 2 Kriterien

- ☐ Hypo- (<36°C) o. Hyperthermie (>38°C) ☐ Tachykardie >90/min ☐ Tachypnoe >20/min bzw. Art.CO<sub>2</sub> < 4,3kPa  
 Körpertemperatur \_\_\_\_\_ °C Herzfrequenz \_\_\_\_\_ /min Atemfrequenz (spontan) \_\_\_\_\_ /min Art.CO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ kPa  
☐ Leukozytose >12.000/μl, Leukopenie <4.000/μl oder Linksverschiebung (Leukozyten s. Labor)

## II Akute infektionsortsferne Organdysfunktion mind. 1 Kriterium

- ☐ Akute Enzephalopathie ☐ Thrombozyten < 100.000/μl oder ☐ Thrombozytenabfall >30% in 24Std. (Thrombozyten s. Labor)  
☐ Arterielle Hypoxämie  $paO_2/FiO_2 < 250 \text{ mmHg}$  (s. Labor)  
☐ Arterielle Hypotension syst. Blutdruck < 90mmHg oder Blutdruckabfall > 40mmHg (s. SOFA)  
☐ Renale Dysfunktion Oligurie f. mind. 2Std. oder Abfall der Kreatinin-Clearance . (s. Labor)  
☐ Metabolische Azidose  $BE < -5 \text{ mmol/l}$  oder patholog. Laktatkonz. (s. Labor)

## III Septischer Schock Kriterium I+II sowie

- ☐ Hypotension, die den Einsatz von Vasopressoren erforderlich macht (s. Medikamente)

## Wurde heute die Diagnose Sepsis neu gestellt?

☐ ja

Als interkurrente Diagnose eintragen!

## Antibiotische Therapie

Erhält der Patient zur Zeit eine antibiotische Therapie?

☐ nein ☐ ja

Wenn ja, welche?

- ☐ Amoxicillin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Amoxicillin/Clavulansäure \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Amphotericin B \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Ampicillin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Ampicillin / Sulbactam \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Cefepim \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Cefixim \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Cefmenoxim \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Cefotaxim \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Cefotiam \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Ceftazidim \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Ceftriaxon \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Cefuroxim \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Ciprofloxacin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Clarithromycin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Clavulansäure \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Clindamycin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Doxycyclin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Erythromycin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Cefazolin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Fluconazol \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Flucloxacillin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L

- ☐ Gentamicin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Imipenem \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Itraconazol \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Ketoconazol \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Lamivudin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Levofloxacin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Meropenem \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Metronidazol \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Moxifloxacin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Ofloxacin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Penicillin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Piperacillin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Piperacillin / Tazobactam \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Rifampicin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Roxithromycin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Sulbactam \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Teicoplanin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Tobramycin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Trimethoprim / Sulfamerazin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Trimethoprim / Sulfamethoxazol \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Vancomycin \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L  
☐ Filgastrim \_\_\_\_\_ Tag ☐ E ☐ K ☐ P ☐ S ☐ L

Indikation: Erregerspezifische, Kalkulierte, Prophylaktische Antibiotikatherapie; Applikation: Systemisch, Lokal

## 8.5 Scoring-Systeme

### 8.5.1 SOFA-Score

SOFA Score	0	1	2	3	4
<b>PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub></b> (mmHg)	>400	<400	<300	<200	<100
<b>Thrombozyten</b> (pro mm <sup>3</sup> )	>150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000
<b>Bilirubin</b> (µmol/l)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
<b>Hypotension*</b>	MAP> 70mmHg	MAP < 70mmHg	Dopamin<5 Dobutamin (jede Dosierung)	Dopamin>5 (<15) oder NA<0,1, Adrenalin <0,1	Dopamin > 15 NA > 0,1 Adrenalin > 0,1
<b>Kreatinin</b> µmol/l)	<110	110-170	171-299	300-440 oder Diurese < 500ml/ Tag	>440 oder Diurese < 200ml/ Tag
<b>GCS**</b> (Glasgow Coma Scale)	15	14-13	12-10	9-6	<6
*Katecholamine mindestens über 1 Stunde (Angabe in µg/kg/min)					
**unter Sedation bester vermuteter Wert ohne Sedation angenommen					

**Tabelle 22:** SOFA-Score nach Vincent et al 1996

## 8.5.2 APACHE II-Score

Die Gesamtpunktzahl des APACHE II-Score ergibt sich aus drei Teilbereichen:

- 1) Bewertung von physiologischen Meßgrößen (Laborwerte, Temperatur, Kreislauf- und Atmungsparameter, Urinausscheidung, neurologischer Status)

Punktwert	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Rektaltemperatur	≥41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	≤29,9
Art. Mitteldruck (mmHg)	≥160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤49
Herzfrequenz (/min)	≥180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤39
Atemfrequenz (/min) Spontan o. beatmet	≥50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤5
Oxygenierung (mmHg) a) $FiO_2 \geq 0,5$ : $AaDO_2$ b) $FiO_2 < 0,5$ : $PaO_2$	≥500	350–499	200–349		<200 >70	61–70		55–60	<55
Arterieller pH-Wert	≥7,7	7,6–7,69		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
Natrium (mmol/l)	≥180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	110–119	<110
Kalium (mmol/l)	≥7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Kreatinin (mg/dl) <sup>*)</sup>	≥3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Hämatokrit (%)	≥60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leukozyten ( $10^3/mm^3$ )	≥40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
Glasgow-Coma-Scale	Score=15 minus GCS								
Venöses $HCO_3$ (mmol/l) <sup>**) )</sup>	≥52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15

**Tabelle 23:** APACHE II-Score: physiologische Meßgrößen, <sup>(\*)</sup> Bei akutem Nierenversagen mal 2, <sup>(\*\*)</sup> nur wenn arterielle Blutgase fehlen).

- 2) Bewertung des Patientenalters (Für das Alter des Patienten werden folgende Punkte vergeben: ≤ 44 Jahre: 0 Punkte; 45-54 Jahre: 2 Punkte, 55-64 Jahre: 3 Punkte, 65-74 Jahre: 5 Punkte, ≥ 75 Jahre: 6 Punkte.

3) Bewertung der anamnestischen Daten (Folgende Angaben zu chronischen Erkrankungen werden erhoben (Ja-/ Nein- Abfrage):

<u>Leber:</u>	Zirrhose (Biopsie) und nachgewiesene portale Hypertonie oder gastro-intestinale Blutungen, hervorgerufen durch portale Hypertonie oder frühere Vorfälle von Leberversagen, Enzephalopathie, Koma
<u>Kardiovaskulär:</u>	NYHA IV
<u>Respiratorisch:</u>	chronisch, restriktive, obstruktive oder vaskuläre Erkrankungen, die zu schwerwiegenden Einschränkungen führen (z.B. Unmöglichkeit Treppen zu steigen oder Aufgaben im Haushalt auszuführen); nachgewiesene chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertonie (> 40 mmHg), Notwendigkeit der Beatmung
<u>Renal:</u>	Notwendigkeit einer chronischen Dialyse
<u>Immunsuppressiv:</u>	Therapien, die Resistenz gegenüber Infektionen herabsetzen (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, Langzeitbehandlung (bis zu 30 Tagen vor Hospitalisation) oder aktuelle Behandlung mit hochdosierten Steroiden (>16 mg/kg für 5 Tage); Vorliegen einer Erkrankung, die soweit fortgeschritten ist, dass das Immunsystem stark beeinträchtigt ist (z.B. Leukämie, Lymphome, AIDS)

- 0 Punkte, wenn die Antwort auf alle fünf oben genannten chronischen Erkrankungen "Nein" ist
- 2 Punkte, wenn mindestens eine der oben genannten chronische Erkrankung vorliegt und sich der Patient in einem elektiv post-operativen Zustand befindet
- 5 Punkte, wenn mindestens eine der oben genannten chronische Erkrankung vorliegt und sich der Patient in einer post-operativen Notsituation befindet oder nicht operiert wurde

## 8.5.3 New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)

Parameter	Befund	Punktwert
Alter (Jahre)	<40	0
	40–59	7
	60–69	12
	70–74	15
	75–79	16
	≥80	18
Herzfrequenz (/min)	<40	11
	40–69	2
	70–119	0
	120–159	4
	≥160	7
Systolischer Blutdruck (mmHg)	<70	13
	70–99	5
	100–199	0
	≥200	2
Körpertemperatur (°C)	<39	0
	≥39	3
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (bei Beatmung oder CPAP) (mmHg)	<100	11
	100–199	9
	≥200	6
Diurese (l/24h)	<0,5	11
	0,5–0,999	4
	≥1,0	0
Harnstoff (mg/dl) [mmol/l]	<28 [4,6]	0
	≥84 [13,9]	10
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	<1,0	12
	1,0–19,9	0
	≥20	3
Kalium (mmol/l)	<3,0	3
	3,0–4,9	0
	≥5,0	3
Natrium (mmol/l)	<125	5
	125–144	0
	≥145	1
Bikarbonat (mmol/l)	<15	6
	15–19	3
	≥20	0
Bilirubin (mg/dl) [μmol/l]	<4,0 (68,4)	0
	4,0–5,9 (68,4–102,5)	4
	≥6,0 (102,5)	9
Glasgow Coma Score (s. S. 94)	<6	26
	6–8	13
	9–10	7
Chron. Erkrankungen	Metastasierendes Karzinom	9
	Hämatologisches Malignom	10
	AIDS	17
Art der Zuweisung	Geplante OP	0
	Medizinische Ursache	6
	Not-OP	8

**Tabelle 24:** SAPS II-Score, es geht jeweils der am weitesten von der Norm abweichende Wert der ersten 24 Stunden ein.